UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N 90

L'UTILISATION EN PÉDIATRIE D'UN NOUVEL ANTITUSSIF :

LE 45.17 C

(Extrait de Lierre)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1970

par

Michelle PÉRÈS-COMBALAT

MEMBRES DU JURY

MM.	SOREL R.	*Président*
	BARDIER A.	*Assesseurs*
	DALOUS A.	
	REGNIER C.	
	GUILHEM A.	*Suppléant*

IMPRIMERIE CLEDER
28, rue de la Pomme
T O U L O U S E

1970

L'UTILISATION EN PÉDIATRIE D'UN NOUVEL ANTITUSSIF :

LE 45.17 C

(Extrait de Lierre)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546518_0046

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N 90

L'UTILISATION EN PÉDIATRIE D'UN NOUVEL ANTITUSSIF :

LE 45.17 C

(Extrait de Lierre)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1970

par

Michelle PÉRÈS-COMBALAT

MEMBRES DU JURY

MM. SOREL R. — *Président*

BARDIER A.
DALOUS A.
REGNIER C. — *Assesseurs*

GUILHEM A. — *Suppléant*

IMPRIMERIE CLEDER
28, rue de la Pomme
TOULOUSE

1970

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
DOYEN	LAZORTHES
Assesseur (Médecine)	MONNIER
Assesseur (Pharmacie)	BREUILLAUD
Doyens honoraires	GORSE, CALVET, BRUSTIER
Professeurs honoraires	MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS

SECTION MEDECINE

	MM.
Clinique médicale et cardiologique	MERIEL
Clinique médicale Sud	GADRAT
Clinique chirurgicale	N...
Clinique chirurgicale et gynécologique	FABRE P.
Clinique chirurgicale et du Cancer	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	PASQUIÉ
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	RIEUNAU
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	ENJALBERT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
Clinique des maladies infectieuses	ANDRIEU
Clinique médicale infantile et Puériculture	SOREL
Clinique médicale de la 1re Enfance	BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie	LAZORTHES
Clinique de Neurologie et Psychiatrique	GERAUD
Clinique obstétricale	PONTONNIER
Clinique odonto-stomatologique	CADENAT
Clinique ophtalmologique	N...
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique de pneumo-phtisiologie	DELAUDE
Clinique rhumatologique	RUFFIE R.
Accouchem. et obstétricie sociale	JAHIER
Anatomie	BASTIDE
Anatomie appliquée	POULHES
Anatomie pathologique	FABRE J.
Bactériologie et Virologie	ENJALBERT (Mme)
Anesthésie et réanimation	LARENG
Biophysique médicale A	AUVERGNAT
Biophysique médicale B	BRU
Chimie biologique	VALDIGUIE P.
Electro-Radiologie	MARQUES
Embryologie générale	BROUSSY J.
Hématologie	RUFFIE J.
Histologie	BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD
Hygiène et Médecine sociale	MONNIER
Immunologie	DUCOS
Médecine Légale et du Travail	PLANQUES
Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
Pathologie générale et Médecine expérimentale	SENDRAIL
Pathologie médicale	RIBAUT
Physiologie	LAPORTE Y
Physiologie appliquée et Pharmacologie	BAISSET
Sémiologie et clinique médicale	LAPORTE I.
Thérapeutique	DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie pathologique	BOUISSOU
Biochimie médicale	DOUSTE-BLAZY
Histologie et embryologie	PLANEL
Maladies infectieuses	ARMENGAUD
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX
Pathologie médicale	BOULARD
Physiologie	MONTASTRUC
Physiologie	BESSOU
Physique médicale	COMMANAY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale	VALDIGUIE P.
Chirurgie générale	GEDEON
Chirurgie générale	SARRAZIN
Electroradiologie	PONS
Histologie et embryologie	GUILHEM A
Ophtalmologie	DEODATI
Pneumo-phtisiologie	MIGUERES
Neuro-chirurgie	ESPAGNO J.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie pathologique	FABRE Jean
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	LARENC (Mme)
Carcinologie	ESTRADE
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	ESCHAPASSE
Electro-radiologie	ROULLEAU
Médecine générale et thérapeutique	BES
» » »	BOLLINELLI
» » »	SUC
Pathologie expérimentale	GLEIZES
Pédiatrie	DALOUS
»	REGNIER
Médecine générale	ARLET J.
	RIBET

AGREGES

	MM.
Médecine générale	CALAZEL
	RASCOL
	LE TALLEC
Chirurgie générale	FICAT
	GAUBERT
Dermatologie et syphiligraphie	DUPRE
Hydrologie	DENARD
Médecine légale	GREZES-RUEFF
Neurologie et psychiatrie	GAYRAL
Obstétrique	ESPAGNO G.
Ophtalmologie	BEC

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	SOUQUET
Pathologie chirurgicale	DIEULAFE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie	LABOUCARIE

SECTION PHARMACIE

Botanique et cryptogamie	N...
Chimie analytique	PITET
Toxicologie, hygiène et hydrologie	BOURBON
Chimie pharmaceutique	BLANC
Microbiologie	BREUILLAUD
Pharmacie chimique et pharmacodynamie	CAUJOLLE
Pharmacie galénique et matière médicale	STANISLAS
Physiologie, Zoologie et Parasitologie pharmaceutiques	ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	COUTURIER
Sciences Naturelles	CAUJOLLE (Mme)

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie organique	BERTRAND
Toxicologie	BROUSSY G.
Zoologie	GAYREL

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique	LASCOMBES (Mme)
Microbiologie	MICHEL G.
Pharmacodynamie	CROS J.
Physiologie	DUMAS J.-C.
Pharmacie galénique	ROUFFIAC R.
Chimie biologique	SOULA G.
Toxicologie	MALBOSC R.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	ROCHE

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération du 12 mai 1891)

A MA MERE, A MON PERE

A JEAN-LOUIS

A CLAIRE ET SOPHIE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

ET MA BELLE-FAMILLE

A NOS MAITRES

DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MES CAMARADES

A MES AMIS

AVANT-PROPOS

Nous ne saurions entreprendre l'exposé de ce travail sans avoir témoigné notre respectueuse gratitude à notre Jury de thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile et de Puériculture

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury. Nous avons bénéficié de la clarté et de l'incomparable valeur de son enseignement à l'Hôpital.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BARDIER

Professeur de Clinique Médicale de la première enfance

En hommage respectueux et reconnaissant pour le grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger notre thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DALOUS

Professeur à la Faculté

Qui a bien voulu faire preuve de sa bienveillance habituelle en siégeant à notre Jury.

Monsieur le Professeur C. REGNIER

Professeur à la Faculté

Qui a bien voulu s'intéresser à notre travail et siéger à notre Jury.

Monsieur le Professeur A. GUILHEM

Professeur à la Faculté

Qu'il trouve ici le témoignage de notre sincère reconnaissance.

PLAN

INTRODUCTION.

LE PRODUIT : 45-17 C.

CHAPITRE I : *Les principes actifs.*

CHAPITRE II : *Toxicologie.*

CHAPITRE III : *Pharmacologie.*

CHAPITRE IV : *Rappel physio-pathologique et déductions thérapeutiques.*

CHAPITRE V : *Pathologie - Indications.*

CHAPITRE IV : Résultats cliniques.

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

La toux est un des signes fonctionnels essentiel, et souvent le seul signe existant, en pathologie pulmonaire.

Le 45-17 C est un béchique puissant extrait du bois de lierre (hereda hélix).

Deux ordres de faits semblent plaider en faveur de l'extrait de lierre :

— les propriétés antitussives du lierre sont connues de longue date mais mal exploitées ;

— le C.E.I.P. a mis au point des méthodes d'extraction permettant d'éliminer tout risque de toxicité et d'utiliser ainsi des doses thérapeutiques efficaces.

I. — *Les propriétés antitussives du lierre sont connues de longue date :*

La tradition populaire la plus lointaine vante les mérites du lierre pour combattre la toux et plus précisément la toux de la coqueluche.

Les habitants de la Gironde, rapporte Léon Binet, utilisaient autrefois un gobelet creusé dans le tronc d'un vieux lierre ; ils y faisaient séjourner du vin qui devenait, au contact du bois, un remarquable sédatif de la toux : le bois de lierre avait cédé au vin « un principe antitussif ».

Un médecin bordelais connaissait bien cette pratique mais son scepticisme était à peine ébranlé par deux ou trois observations troublantes. En 1945, ses cinq enfants font, en même temps, une coqueluche très sévère avec de nombreuses quintes. Devant l'échec des thérapeutiques classiques, il se souvînt du lierre et prépara une teinture au 1/10^{e} obtenue par action d'alcool sur des copeaux fins de tronc de lierre ; il administre cette teinture à la dose quotidienne de 25 à 50 gouttes selon l'âge des enfants. L'amé-

lioration est spectaculaire ; la guérison est acquise en 15 jours.

Leuret devient un fervent adepte du lierre et rapporte en 1946 de nombreux succès thérapeutiques.

Une spécialité extraite du lierre verra le jour avant le 45-17 C mais sans succès : l'efficacité du lierre n'était pas en cause mais il s'agissait de la toxicité des teintures de lierre aux doses thérapeutiques efficaces.

II. — *Les travaux du C.E.I.P. permettent une méthode d'extraction obtenant un extrait de lierre atoxique aux doses thérapeutiques.*

Cette méthode permet une extraction plus complète, une concentration plus forte en principes actifs mais aussi une détoxication du produit. Elle permet un aspect et un goût agréables des gouttes et du sirop.

Les propriétés béchiques du produit sont suffisantes pour qu'il ne soit pas nécessaire de l'associer à d'autres calmants de la toux ou à des sédatifs généraux.

Ce produit permet donc un traitement purement symptomatique des toux spasmodiques sèches, irritatives, non productives. Le médecin peut donc le prescrire isolément ou en association avec d'autres traitements étiologiques, sédatifs, fluidifiants, etc... De par sa détoxication complète, le produit sera un traitement de choix de la toux chez le nourrisson et le petit enfant.

LE PRODUIT : 45-17 C

CHAPITRE PREMIER

LES PRINCIPES ACTIFS

Le 45-17 C est un extrait du bois de lierre commun.

Le lierre commun, lierre grimpant ou lierre des poètes, qui ne doit pas être confondu avec le lierre terrestre, est très répandu dans les jardins, dans les bois et dans les lieux ombragés.

En Europe, on le trouve jusqu'au 60me degré de latitude nord.

I. — BOTANIQUE :

Le lierre commun, hereda helix, appartient à la famille des Araliacées (ou Hédéracées) qui présente de grandes affinités avec celle des Ombellifères et des Cornacées, mais a cependant des caractères morphologiques particuliers.

a) *La fleur*, du genre hereda, est différenciée de celle des Ombellifères par le nombre de carpelles.

b) *Le fruit* est une baie drupacée (fruit charnu à noyau) chez Hereda helix, alors que chez les Ombellifères c'est un fruit akénoïde (fruit sec indéhiscent).
La présence de canaux sécréteurs chez les Hereda helix sépare très nettement cette plante de la famille des Cornacées.

II. — CARACTÈRES ANATOMIQUES de HEREDA HELIX :

Le crampon de lierre est une racine demeurée au stade primaire.

La feuille de lierre est caractérisée par :

— la bande de fibres séparant les deux arcs de bois de la nervure principale ;

— l'existence constante d'un ou deux canaux sécréteurs à chaque extrémité de la bande de ces fibres.

Les canaux sécréteurs se différencient tardivement dans tous les organes de la plante.

III. — PRINCIPES ACTIFS du 45-17 C :

Les travaux réalisés pour leur recherche permettent de penser que les substances actives se rattachent au groupe des *Triterpénoïdes*. Mais l'extrait de lierre est une substance complexe et il n'est pas possible de la caractériser chimiquement d'une façon plus précise pour l'instant.

CHAPITRE II

TOXICOLOGIE

I. — TOXICITÉ AIGUE

Elle a été étudiée chez la souris, le rat et le cobaye par comparaison avec la codéine.

Etant donné la faible toxicité du 45-17 C, nous n'avons pu, à chaque fois, déterminer la DL 50 et, dans ce cas, nous n'indiquons que les doses tolérées en 24 heures.

La comparaison entre les deux produits est établie au moyen de doses thérapeutiques (D.Th.), l'unité correspondant à la dose quotidienne adulte, soit :

— 60 mg pour la codéine,

— 450.000 U pour le 45-17 C.

Animal	Voies d'administration	Dose létale 50 par 24 heures			
		45-17 C		Codéine	
		U/kg	D.Th	mg/kg	D.Th
Souris	Per os	5.000.000++	11++	350+	6+
	Intra-péritonéal	3.000.000++	6,6++	220+	3,6+
	Intra-veineux	165.000+	0,36++	92+	1,5+
Rat	Per os	7.000.000++	15,5++	580+	9,6+
	Intra-péritonéal	4.000.000++	8,8++	210+	3,5+
	Intra-veineux	67.500+	0,15+	95+	1,6+
Cobaye	Per os	4.500.000+	10+	550+	9+

\+ : DL/24 h
++ : Doses tolérées

Remarque :

Pour les voies orale et intra-péritonéale, chez les trois espèces animales, on voit que le 45-17 C est nettement moins toxique que la codéine.

Quant à la voie intraveineuse, nous avons rapporté les résultats obtenus pour le lierre bien que nous ne les jugions pas très valables étant donné les difficultés de solubilisation du produit.

II. — TOXICITÉ CHRONIQUE

Elle a été étudiée chez le rat, par voie orale.

80 rats (40 mâles et 40 femelles) pesant entre 130 et 150 grammes, ont été répartis en 4 lots de 10 mâles et de 10 femelles chacun et traités de la façon suivante :

Lot I — Témoins : 10 ml de tampon phosphate pH 7/kg

Lot II — 45-17 C : 50.000 U/kg, soit 1/9 D.Th./kg/jour

Lot III — 45-17 C : 150.000 U/kg, soit 1/3 D.Th./kg/jour

Lot IV — 45-17 C : 300.000 U/kg soit 2/3 D.Th./kg/jour

Le 45-17 C était dissous par NaHO N/10 neutralisée par addition très lente de quelques gouttes de HCl N/10, puis ajusté au volume désiré par du tampon phosphate pH 7. Les administrations ont toujours été pratiquées par voie orale sous un volume de 1 ml par 100 g de poids corporel. Parallèlement les témoins recevaient le véhicule seul, soit 1 ml de solution tampon phosphate pH 7 par 100 g. L'essai a duré environ deux mois.

a) Mortalité

Au cours de l'expérimentation et jusqu'à son terme, aucune mortalité n'a pu être imputée de façon formelle au traitement. Les seuls décès constatés ont tous été consécutifs soit à une administration défectueuse, soit à un état général médiocre des animaux.

Le pourcentage élevé d'administrations défectueuses s'explique par le tempérament vif de ces animaux qui rend leur traitement souvent difficile.

Lot N°	Sexe	Nombre de morts	Observations
I. Témoins	Mâles	0/10	
II. 45-17 C : 50.000 U/kg soit 1/9 D.Th/kg		1/10	Tubage défectueux
III. 45-17 C : 150.000 U/kg soit 1/3 D.Th/kg		1/10	Météorisme et congestion hépatique
IV. 45-17 C : 300.000 U/kg soit 2/3 D.Th/kg		0/10	
I. Témoins	Femelles	0/10	
II. 45-17 C : 50.000 U/kg soit 1/9 D.Th/kg		0/10	
III. 45-17 C : 150.000 U/kg soit 1/3 D.Th/kg		1/10	Tubage défectueux
IV. 45-17 C : 300.000 U/kg soit 2/3 D.Th/kg		3/10	1 rat dévoré 2 rats : tubage défectueux

b) **Croissance**

Les animaux ont été pesés deux fois par semaine et les moyennes de ces poids ont permis d'établir les courbes de croissance. Aussi bien chez les mâles que chez les femelles, l'évolution pondérale des traités est assez comparable et même souvent supérieure à celle des témoins.

c) Comportement des animaux

Aucune différence n'a pu être établie entre les traités et les témoins.

d) Autopsie au terme de l'essai

1) Observations macroscopiques

Lot N°	Sexe	Observations
I. Témoins	Mâles	1 rat : intestins blanchâtres 1 rat : intestins blanchâtres, foie pâle piqueté de rouge 1 rat : reins grisâtres
II. 45-17 C : 50.000 U/kg soit 1/9 D.Th/kg		R.A.S.
III. 45-17 C : 150.000 U/kg soit 1/3 D.Th/kg		R.A.S.
IV. 45-17 C : 300.000 U/kg soit 2/3 D.Th/kg		Taches congestives sur le foie
I. Témoins	Femelles	3 rats : foie stéatosé légèrement
II. 45-17 C : 50.000 U/kg soit 1/9 D.Th/kg		R.A.S.
III. 45-17 C : 150.000 U/kg soit 1/3 D.Th/kg		3 rats : foie marbré 1 rat : foie et reins très granuleux
IV. 45-17 C : 300.000 U/kg soit 2/3 D.Th/kg		Taches congestives sur le foie

2) Poids des organes prélevés

Nous avons prélevé et pesé le foie, la rate, les reins et les surrénales. Leurs poids ont été rapportés à 100 grammes de poids corporel et figurent dans le tableau suivant.

Sexe	Lot N°	Poids moyen des rats en g		Pourcentage du poids moyen			
		le 1er jour	au sacrifice	foie	rate	rein	surrénales
Mâles	I. Témoins	147,9	259,3	3,69	0,42	0,79	0,011
	II. 45-17 C : 50.000 U/kg soit 1/9 D.Th/kg	147,6	272	3,65	0,34	0,73	0,012
	III. 45-17 C : 150.000 U/kg soit 1/3 D.Th/kg	147,1	305,5	3,72	0,24	0,73	0,010
	IV. 45-17 C : 300.000 U/kg soit 2/3 D.Th/kg	147,5	299,4	3,38	0,25	0,66	0,011
Femelles	I. Témoins	131,9	192,6	3,62	0,28	0,77	0,019
	II. 45-17 C : 50.000 U/kg soit 1/9 D.Th/kg	131,3	186,5	3,59	0,33	0,76	0,020
	III. 45-17 C : 150.000 U/kg soit 1/3 D.Th/kg	130,2	201,1	3,81	0,29	0,75	0,018
	IV. 45-17 C : 300.000 U/kg soit 2/3 D.Th/kg	133,6	192,5	3,54	0,30	0,77	0,023

Ces chiffres nous permettent de constater une très légère diminution du poids de la rate des animaux traités et seulement pour les mâles.

3) Examens hématologiques

Au terme de l'expérimentation, le sang des animaux de chaque lot a été prélevé et mélangé 2 à 2 dans un même tube. Ces échantillons ont été l'objet des examens suivants :

— numération des hématies et des leucocytes,
— établissement de la formule leucocytaire,
— détermination du taux d'hémoglobine,
— mesure de l'hématocrite,
— taux des réticulocytes.

Les résultats sont groupés dans le tableau suivant.

Lot N°	Globules rouges par mm³	Globules blancs par mm³	Hémoglobine en g/100 ml	% de lymphocytes	% de polynucléaires neutrophiles
I. Témoins	7.960.000	20.460	14,4	73,7	23
II. 45-17 C : 50.000 U/kg soit 1/9 D.Th/kg	8.345.000	16.544	15,7	73,9	22,4
III. 45-17 C : 150.000 U/kg soit 1/3 D.Th/kg	8.250.000	14.307	16,5	72,2	24,4
IV. 45-17 C : 300.000 U/kg soit 2/3 D.Th/kg	9.030.000	19.524	16,6	70,6	25,6

4) Examens biochimiques

Ont été dosés les taux de bilirubine, de transaminases pyruviques et d'hémoglobine sérique.

Lot N°	Sexe	Bilirubine mg/l	Transaminases U.SGPT/ml	Hémoglobine sérique mg/100 ml
I. Témoins	Mâles	3,9	84	24
II. 45-17 C : 50.000 U/kg soit 1/9 D.Th/kg		3,7	73	18
III. 45-17 C : 150.000 U/kg soit 1/3 D.Th/kg		1	99	14
IV. 45-17 C : 300.000 U/kg soit 2/3 D.Th/kg		1	116	25
I. Témoins	Femelles	3,8	41	10
II. 45-17 C : 50.000 U/kg soit 1/9 D.Th/kg		3	60	23
III. 45-17 C : 150.000 U/kg soit 1/3 D.Th/kg		2	96	17
IV. 45-17 C : 300.000 U/kg soit 2/3 D.Th/kg		1,6	90	22

5) Examens histologiques

Ces examens ont porté sur le foie et les reins.

a — *Foie :*

En ce qui concerne cet organe, les lésions constatées sur les témoins sont légères bien que présentes.

Les lésions du lot II sont superposables à celles des témoins dans leur ensemble.

Par contre, on note dans le lot III une plus grande intensité des lésions, alors que cette intensité ne semble pas progresser proportionnellement dans le lot IV.

Les lésions de congestion et d'infiltration sont quasiment toujours présentes. Par contre on a peu de lésions de nécrose et pas de lésions de sclérose. En ce qui concerne les surcharges graisseuses, elles n'ont rien de caractéristique. Cependant on note dans les lots III et IV quelques dégénérescences graisseuses.

b — *Rein :*

Dans la zone corticale, il n'existe pratiquement pas de lésions glomérulaires sur les témoins et le lot II. Quelques rares lésions sur les lots III et IV. On peut considérer, à ce point de vue, qu'il n'y a pas d'action du 45-17 C.

Les lésions tubulaires sont présentes sur tous les lots, elles sont légères ou très légères sur le lot I. L'intensité des lésions va croissant avec l'augmentation des doses de 45-17 C. Elles sont relativement importantes sur les lots III et IV.

En ce qui concerne les lésions vasculaires, on note sur une dizaine de sujets répartis dans tous les lots, une congestion vasculaire plus ou moins intense, aucune conclusion d'action du 45-17 C ne pouvant être retenue.

Les lésions du stroma sont peu intenses et sans signification.

Enfin, les lésions de la zone médullaire sont celles d'une légère infiltration inflammatoire.

e) Conclusion

Cette expérimentation montre que le 45-17 C administré chaque jour pendant deux mois à des doses orales allant jusqu'aux 2/3 de la dose thérapeutique, ne provoque pas

chez le rat d'effets toxiques apparents. Les seules anomalies constatées concernent surtout une légère lésion hépatique qui est confirmée par les examens histologiques quoique ne se trouvant que dans le lot III de façon assez intense. Les résultats des examens hématologiques montrent la conformité des animaux traités par rapport aux témoins. Les examens biochimiques ne montrent pas de variations notoires, à part peut-être une légère augmentation des transaminases pyruviques chez les animaux traités par les plus fortes doses.

III. — TOLÉRANCE

L'administration du 45-17 C est parfaitement tolérée par nos animaux (rat, souris, lapin, cobaye, chat). Les doses toxiques par voie orale chez le cobaye sont très supérieures aux doses thérapeutiques utilisées, en effet :

$$\frac{\text{DL 50, 45-17 C}}{\text{Dose efficace 45-17 C}} = 900$$

alors que pour la codéine, ce rapport s'établit :

$$\frac{\text{DL 50 Codéine}}{\text{Dode efficace codéine}} = 100$$

Le 45-17 C est donc beaucoup mieux toléré que la codéine.

CHAPITRE III

PHARMACOLOGIE

I. — ACTIVITÉ ANTITUSSIVE

Elle a été étudiée chez le cobaye, le chat et le rat.

a) Chez le cobaye

Technique :

L'agent tussigène utilisé est un aérosol d'ammoniac au 1/3.

— Après une seule prise, une heure avant l'aérosol

Produits	de 50 P.O.
Codéine (mg/kg)	20 = 1/3 D.Th
45-17 C (U/kg)	5.000 = 1/90 D.Th

— Etude du délai de la durée d'action

Cette étude a été faite sur des cobayes mâles et femelles pesant de 400 à 500 g et traités par un aérosol d'ammoniac au 1/3 durant 1 minute, puis par de l'air pulsé pendant 2 minutes.

Produits et doses/kg	Solvant	Moment du traitement	Nombre de mouvements de toux		% de diminution de ce nombre après traitement
			Avant traitement	Après traitement	
Gomme à 5 % 5 ml	—	—	15,8	14,2	10,1
45-17 C 5.000 U = I/90 D.Th.	Gomme à 5 %	15' avant NH_3	21,4	11,0	48,6
		30' avant NH_3	28,0	16,4	41,4
		1 h avant NH_3	20,2	8,8	56,4
		1 h 30 avant NH_3	27,4	3,0	89,1
		2 h avant NH_3	26,4	12,0	54,6
		3 h avant NH_3	33,6	11,0	67,3

Chez le cobaye, le 45-17 C a une action presque immédiate par voie orale. Cette action a un maximum à 1 h 30 et persiste 3 heures après.

— Au cours d'un traitement prolongé

Doses :

5.000 U/kg = 1/90 D.Th. (qui est la DE 50 à 1 h) ;

1.000 U/kg = 1/450 D.Th.

Administration par voie orale.

Temps de traitement :

1 h 30 avant l'aérosol, lors du maximum d'activité.

Durée :

1 fois par jour pendant 4 jours, arrêt 72 heures, puis 1 fois par jour pendant 3 jours.

Produit	Doses U/kg	1. Moyenne des mouvements de toux 2. % de diminution des mouvements de toux après traitement										
		Avant traitement	Après Traitement									
			1 j	2 j	3 j	4 j	arrêt 5 à 7 j	8 j	9 j	10 j	arrêt 11 j	arrêt 12 j
45-17 C	1.000	1,32 2	16 49	17 46	11 67	12 63	1,30 2	12 60	11 62	14 50	15 49	34 +15
	5.000	1,40 2	19 53	14 66	12 71	10 75	1,41 2	16 62	16 62	19 55	23 45	36 13

Le 45-17 C reste actif tant que dure son administration.

A l'arrêt du traitement : l'effet persiste 24 heures, disparaît en 48 heures pour la faible dose, persiste légèrement pour la forte dose.

b) **Chez le chat**

Technique :

Stimulation du nerf laryngé supérieur du chat anesthésié au pentobarbital sodique et observation du phénomène de la toux par enregistrement des mouvements de la paroi abdominale.

Un effet antitussif se traduira par une atténuation ou une disparition de ces mouvements.

Les injections sont faites par voie intraveineuse sous un volume de 2 ml.

On mesure le temps de latence, l'intensité et la durée de l'effet.

Résultats :

Produits	Voie	Temps de latence	Durée	Intensité maximale
Codéine (mg/kg)	I.V.	5'	30'	3 = I/20 de D.Th.
45-17 C (U/kg)	I.V.	5'	30'	15.000 = I/30 de D.Th.

c) **Chez le rat**

Technique :

Les rats sont soumis, deux fois par jour pendant 10 minutes, à des aérosols d'ammoniac au 1/4 pendant 3 semaines afin d'entraîner une irritation bronchopulmonaire.

Cette irritation les rend plus sensibles à l'action tussigène d'un aérosol d'acétylcholine fait 2 heures après le dernier aérosol d'ammoniac et 30 minutes, 1 h 30 et 3 heures après l'injection du produit.

Le 45-17 C est administré à la dose de 5.000 U/kg per os.

Résultats :

Produit	Dose U/kg P.O.	Nombre de rats	Moyenne des accès de toux				% de diminution de ce nombre
			Avant traitement	Après traitement			
				30'	1 h 30	3 h	
45-17 C	5.000	16	20,1	13,1			34,9
		16	23,4		13		44,5
		16	19			16,5	13

II. — ACTION SUR LE BRONCHO-SPASME PROVOQUÉ CHEZ LE COBAYE PAR UN AÉROSOL D'ACÉTYLCHOLINE

Il n'a été trouvé aucune action per os, I.P. ou I.V. jusqu'à la dose de 1/4 de D.Th. par kg en administration unique.

Par contre, l'administration d'une suspension de 45-17 C en aérosol protège les animaux à 100 % (l'aérosol de lierre étant fait juste avant ou en même temps que celui d'ACTH). Notons que la codéine, même en aérosol, a été trouvée inactive vis-à-vis de la toux acétylcholinique chez l'homme.

Enfin, l'administration per os de 1/4 de D.Th. de 45-17 C par kg et par jour pendant 4 jours protège 75 % des cobayes, 1 heure après la dernière administration.

Produit	Doses en U/kg	Voies d'administration	Mode d'administration	% d'animaux protégés
45-17 C	100.000 soit 1/4 D.Th.	per os	3 jours + aérosol ACTH 1 h après 45-17 C	0 %
			4 jours + aérosol ACTH 1 h après 45-17 C	75 %
	50.000 soit 1/9 D.Th.	Aérosol	3 jours + aérosol ACTH juste après 45-17 C	100 %
			3 jours + aérosol ACTH en même temps que 45-17 C	100 %

Tout se passe comme si la concentration en produit actif, nécessaire au niveau périphérique et apportée d'emblée par l'aérosol, n'était atteinte per os qu'après plusieurs jours de traitement.

III. — ACTIVITÉ ANTISÉCRÉTOIRE

Elle a été étudiée chez le rat soumis à un aérosol d'ammoniac au 1/3 pendant 8 minutes, deux fois par jour, à 6 heures d'intervalle, soit 10 fois avant le sacrifice.

Les animaux ont été traités par voie orale deux fois par jour, une heure avant chaque aérosol.

Résultat : Les observations sont évaluées selon le code suivant :

0 = poumons sains
++++ = inflammation pulmonaire très intense et généralisée.

Produits	Doses/kg P.O.	N° des rats	Intensité et étendue des lésions pulmonaires	Moyenne
Témoins sains	—	1 2 3 4 5	— 0 0 0 0	0,1
Témoins irrités	—	1 2 3 4 5	+ +++ +++ ++ +	2,2
45-17 C	75.000 U soit 1/6 D.Th.	1 2 3 4 5	+ + — — —	0,7
Codéine	10 mg = 1/6 D.Th.	1 2 3 4 5	+ + + — +	1,2

Conclusion :

A doses thérapeutiques équivalentes, le 45-17 C protège davantage le rat de l'irritation pulmonaire provoquée par l'aérosol d'ACTH que la codéine.

IV. — ACTIVITÉ SUR LE TRANSIT DIGESTIF

Les essais ont été pratiqués sur la souris. Les produits ont été administrés par voie orale, additionnés de charbon animal.

On mesure :

— la longueur totale pylore-cœcum = « l »,

— la longueur pylore-front de la matière colorée par le charbon = « L ».

Le transit est le pourcentage de chemin parcouru « l » par rapport à la longueur « L ».

Les résultats sont donnés en pourcentages de variations par rapport aux témoins.

Résultats :

Produits	Doses/kg	10'	25'
45-17 C	45.000 U = 1/10 D.Th.	— 10	— 11
	90.000 U = 2/10 D.Th.	+ 7	+ 5
Codéine	6 mg = 1/10 D.Th.	— 28	— 34
	12 mg = 2/10 D.Th.	— 31	— 40

Conclusion :

Le 45-17 C ne modifie pratiquement pas le transit digestif, alors que la codéine provoque un très net ralentissement.

V. — ACTION SUR LE COMPORTEMENT ET SÉDATION

a) Activité sédogène

Elle a été étudiée chez la souris traitée par voie orale. On utilise 10 souris par dose.

Produits	Doses/kg P.O.	Observations
Codéine	240 mg = 4 D.Th.	2 souris présentent des convulsions.
	300 mg = 5 D.Th.	4 souris sur 10 présentent des convulsions et meurent.
	420 mg = 7 D.Th.	9 souris : convulsions et symptômes d'étouffement. 7 sur 10 meurent. 24 h. après : 8 souris meurent.
45-17 C	1.800.000 U = 4 D.Th.	Aucune souris n'est endormie Les souris sont calmes.
	3.600.000 U = 8 D.Th.	

Conclusion :

Le 45-17 C ne possède pas d'activité sédogène propre.

b) **Activité hypnogène**

Il a été recherché si le 45-17 C potentialisait l'activité hypnogène du chloral et du pentobarbital sodique.

— APRÈS CHLORAL

L'expérimentation a été faite sur des lots de 10 souris (5 mâles et 5 femelles) pesant de 20 à 25 g.

Les animaux sont endormis par 275 mg/kg intra-parentale de chloral. Au réveil, les produits étudiés sont administrés et on note alors le nombre d'animaux qui se rendorment.

Résultats :

Choral I.P. durée moyenne du sommeil	Produits administrés P.O. au réveil	Doses/kg	Nombre de sommeils sur 10	Réendormissement	Durée du sommeil
1 h 01'	Témoins Gomme 5 %	10 ml	—	—	—
24'	Codéine	100 mg = 1,6 D.Th.	9	2'16"	1 h 07
55'		200 mg = 3,3 D.Th.	2	4'10"	1 h 30
27'	45-17 C	750.000 U = 1,6 D.Th.	5	3'28"	44'
45'		1.500.000 U = 3,3 D.Th.	Souris somnolentes mais non endormies		

— APRÈS PENTOBARBITAL SODIQUE

Ce test a été pratiqué sur des lots de 10 souris (5 mâles et 5 femelles) pesant de 20 à 25 g.

Les produits étudiés ont été administrés 30' avant une injection I.P. de pentobarbital sodique à la dose infraliminaire de 20 mg/kg.

Résultats :

Produits P.O.	Pento-barbital sodique I.P.	Doses/kg	Nombre de sommeils sur 10	Réen-dormis-sement	Durée du sommeil
Témoins Gomme 5 %	—	10 ml	—	—	—
Codéine	20 mg/kg 30' après les produits	100 mg = 1,6 D.Th.	6	4'05"	43'20"
		200 mg = 3,3 D.Th.	1	12'	26'
45-17 C		750.000 U = 1,6 D.Th.	2	4'20"	38'
		1.500.000 U = 3,3 D.Th.	3	3'22"	54'

A fortes doses, la codéine entraîne des crises convulsives et ne peut, de ce fait, potentialiser le pentobarbital sodique.

Conclusion :

D'après ces deux expérimentations, le 45-17 C à fortes doses ne semble potentialiser que légèrement l'activité du pentobarbital sodique et irrégulièrement celle du chloral.

c) Activité tranquillisante

Elle a été recherchée à l'aide des tests suivants :

— test de la cheminée,

— test de la tige tournante.

a) *Test de la cheminée :*

Ce test est effectué sur des lots de 10 souris.

La souris est introduite dans un tube de verre de 30 cm de long et de 3 cm de diamètre environ suivant la grosseur de l'animal. A 10 cm d'une extrémité, une marque est tracée sur le verre. Lorsque la souris atteint l'autre extrémité, le

tube est redressé à la verticale. L'animal remonte alors à reculons, il est considéré comme tranquillisé si le temps mis pour atteindre la marque est supérieur à 30 secondes.

Toutes les souris sont testées avant les essais et celles qui mettent plus de 20 secondes sont éliminées.

Résultats :

Produits	Véhicule, volume, voie d'administration	Doses/kg	Nombre de souris testées	% du nombre de souris tranquillisées après administration	
				30 mn	90 mn
45-17 C	Tampon phosphate pH 7 40 ml/kg P.O.	25.000 U = 5 ml	10	0	10
		150.000 U = 30 ml	10	10	40
Prométhazine		5 ml	10	30	30
		30 ml	10	50	50
Alimémazine		5 ml	10	40	50
		30 ml	10	80	70
Succinate de doxylamine		5 ml	10	60	40
		30 ml	10	80	100

b) *Test de la tige tournante :*

Ce test consiste à déposer 10 souris sur une tige de bois gratté de 2 cm de diamètre tournant autour de son axe à la vitesse constante de 10 tours/mn. Des cercles opaques solidaires de la tige divisent celle-ci en 10 sections égales, sur lesquelles sont déposées chacune des 10 souris de chaque lot. Une souris normale se maintient sur la tige pendant un temps toujours supérieur à 300 secondes. Avant les soins, chaque souris est testée une fois afin de s'assurer qu'elle remplit bien cette condition.

Résultats :

Produits P.O.	Véhicule, volume, voie d'administration	Doses/kg	Nombre de souris testées	% du nombre de souris tranquillisées après administration	
				1 h	2 h
45-17 C	Tampon phosphate pH 7 40 ml/kg	25.000 U = 5 ml	10	20	10
		150.000 U = 30 ml	10	20	20
Promé-thazine		5 ml	10	20	20
		30 ml	10	40	20
Alimé-mazine		5 ml	10	40	10
		30 ml	10	50	30
Succinate de doxylamine		5 ml	10	100	100
		30 ml	10	100	100

Conclusion :

Dans ces deux tests, le 45-17 C ne montre pas d'activité tranquillisante surtout en comparaison aux produits de référence.

Conclusion générale :

A doses comparables, le 45-17 C n'entraîne pas de modifications du comportement et la codéine entraîne une dépression puis une excitation.

VI. — ACTIVITÉ ANESTHÉSIQUE

Le 45-17 C ne présente pas d'action anesthésique locale sur la cornée du lapin et sur la peau du cobaye.

VII. — ACTIVITÉ ANTI-INFLAMMATOIRE

Elle a été étudiée en comparaison avec la codéine sur deux tests :

— œdème localisé provoqué par la carrageenine,
— œdème généralisé provoqué par l'ovalbumine.

a) Œdème localisé provoqué par la carrageenine

Lots de 5 rats mâles et femelles de 100 à 130 g.

a) Production de l'œdème :

Injection de 0,10 ml d'une suspension aqueuse de carrageenine à 1 % dans les fléchisseurs métatarsiens d'une patte.

L'épaisseur du pied a été mesurée à l'aide du micromètre de Roch avant et après l'inflammation.

b) Traitement :

Deux administrations préventives 16 heures et 1 heure avant l'agent phlogogène.

Produits P.O.	Doses/kg	1. % d'augmentation du pied après carrageenine 2. % de diminution par rapport aux témoins ou % d'activité anti-inflammatoire				
		30'	1 h 30	3 h	4 h 30	6 h
Témoins Eau distillée	10 ml	1. 40,4	42,1	60,5	65,4	58,6
45-17 C	45.000 U = 1/10 D.Th.	1. 21,1 2. — 47,8	25,4 — 39,7	43,1 — 28,8	43,4 — 33,7	41,6 — 29,1
Codéine	6 mg = 1/10 D.Th.	1. 39,7 2. — 1,8	34,6 — 17,9	39,2 — 35,3	53,3 — 18,6	52,8 — 10

b) Œdème généralisé provoqué par l'ovalbumine

Lots de 5 rats mâles de 110 à 125 g.

a) Production de l'œdème :

Injection intrapéritonéale de 1 ml d'ovalbumine par rat.

La localisation et l'appréciation de la réaction œdémateuse sont facilitées par l'injection concomitante de 0,5 ml par rat de bleu Evans à 1 % I.P. et permettent de traduire l'inflammation par un chiffre de 0 à 5.

b) Traitement :

Deux injections pratiquées respectivement 2 heures et 1 heure avant l'ovalbumine.

Produits P.O.	Doses/kg	1. Intensité œdémateuse après ovalbumine. 2. % de diminution par rapport aux témoins ou % d'activité anti-inflammatoire					
		1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Témoins Eau distillée	10 ml	1. 1,5	3,3	3,8	4,9	5	5
45-17 C	45.000 U = 1,10 D.Th.	1. 0,8 2. — 46,7	2,3 — 30,3	3 — 21,1	4,4 — 10,3	4,4 — 12	4,7 — 6
Codéine	6 mg = 1/10 D.Th.	1. 1,2 2. — 20	1,8 — 45,5	2,4 — 36,9	3,3 — 32,7	4,2 — 16	4,6 — 8

Conclusion :

A doses thérapeutiques équivalentes, le 45-17 C et la codéine ont à peu près la même activité vis-à-vis de l'œdème généralisé à l'ovalbumine, l'action vis-à-vis de la carrageenine étant plus précoce et plus prolongée avec le 45-17 C.

VIII. — ACTION SUR LA RESPIRATION ET LA TENSION ARTÉRIELLE

Le 45-17 C à la dose de 1/30^{me} de la D.Th. intraveineuse chez le lapin détermine :

— une accélération du rythme et une augmentation de l'amplitude respiratoire,

— une hypotension rapide et brève de 3 cm de mercure.

La Codéine, dans les mêmes conditions :

— ralentissement et diminution d'amplitude de la respiration au 1/6 de D.Th.

— augmentation de la tension artérielle au 1/3 de D./Th.

IX. — ACTION SPASMOLYTIQUE

Elle est nette sur l'organe isolé (duodénum ou iléon de rat ou de cobaye) :

— action hypotonique,

— action antispasmodique vis-à-vis de Cl_2Ba, acétylcoline et histamine.

Produits	Doses qui diminuent de 50 % la contraction (en D.Th.)		
	Histamine	Cl_2Ba	Acétylcholine
45-17 C	1/180	1/225	1/300
Codéine	1/10	1/6	1/10

Cette action nous a permis de mettre au point un dosage biologique de cet extrait car, au stade de purification actuel, l'activité spasmolytique s'est toujours révélée parallèle à l'activité antitussive.

Mais on ne doit pas considérer le lierre comme un antispasmodique, car il n'agit qu'à de très fortes concentrations (20 fois plus de lierre que de papaverine pour une même action).

CHAPITRE IV

RAPPEL PHYSIO-PATHOLOGIQUE ET DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

La toux est un symptôme respiratoire de nature essentiellement neurologique.

Symptôme respiratoire, la toux comprend trois phases successives :

— une inspiration brève et profonde ;

— une contraction énergique des muscles expiratoires thoraciques et abdominaux avec blocage du diaphragme et augmentation de la pression intrathoracique ;

— une ouverture brusque de la glotte : l'air accumulé sous un volume double ou triple de l'air courant est libéré bruyamment et expulsé à une grande vitesse.

La volonté ne produit que rarement la toux : elle intervient surtout pour la contrôler ou l'inhiber.

La toux est un *réflexe respiratoire.* Il convient d'étudier les zones où il prend naissance, les stimuli qui le déterminent ,les voies centripètes, les centres, les voies efferentes et les effecteurs.

I. — LES ZONES RÉFLEXOGÈNES

a) Zones tussigènes principales :

— bifurcation bronchique,

— région sous-glottique.

En fait, toute la surface trachéo-bronchique semble bien pouvoir être à l'origine du réflexe et il est probable que l'excitabilité de la muqueuse trachéo-bronchique est variable d'un sujet à un autre et même d'un moment à l'autre (AMEUILLE).

Le parenchyme pulmonaire, par contre, paraît inexcitable.

b) Zones tussigènes accessoires :

Il convient surtout de retenir les zones réflexogènes de l'appareil respiratoire et en particulier la *plèvre* et surtout la *région pharyngée* (paroi postérieure du pharynx, derrière les piliers postérieurs du voile du palais).

AMEUILLE a montré que, dès la naissance, il existe des zones tussigènes nasales antérieures ; au bout de quelques mois, les zones nasales disparaissent et c'est le pharynx qui est excitable ; plus tard encore, seule la région sous-glottique resterait excitable.

II. — LES STIMULI

a) Toux finaliste :

Le réflexe de toux finaliste est provoqué par la présence de produits à expulser :

— *exogènes :* corps étrangers inhalés ou avalés de travers (liquides, solides) ;

— *endogènes :* produits de transsudation inflammatoire alvéolaire, produits de destruction parenchymateuse qui passent dans les bronches où ils s'enrobent de mucus et forment les crachats.

b) Toux d'irritation, non productive :

Cette toux est beaucoup plus fréquente que la toux productive et ses stimuli sont moins bien connus car la phase d'excitation du réflexe est souvent inconsciente.

On peut compter, au nombre des stimuli de la toux non-productive :

— *des agents physiques :* contact d'un corps dur, courant d'air chaud ou froid, sécrétions différentes des sécrétions normales qualitativement ou quantitativement ;

— *des agents chimiques :* décelables tels que la fumée de tabac et les gaz irritants ou indécelables car incolores, inodores, et insipides ;

— *les contractions des muscles bronchiques :* existent à l'état normal et restent inconscientes ; à l'état pathologique, la contraction du muscle bronchique produit le spasme bronchique ;

— *les modifications du régime circulatoire des bronches :* le réseau capillaire intramuqueux des bronches est très riche et lorsqu'il est le siège d'une vasodilatation, le calibre bronchique subit une diminution plus ou moins importante.

Il est vraisemblable que ces deux derniers types de stimuli déclenchent la toux à partir de *mécano-récepteurs* répartis sur l'arbre bronchique et par l'intermédiaire d'un *réflexe d'axone* intramuqueux, AMEUILLE a étudié la sensibilité tussigène et a dégagé quatre lois :

+ il peut y avoir *survivance de l'excitabilité réflexe* après disparition du stimulus initial. Cette loi traduit des faits d'observation clinique courante : la toux peut survivre très longtemps à l'expulsion d'un corps étranger ; la toux coqueluchoïde peut persister longtemps après la guérison de l'infection ;

+ la sensibilité tussigène peut subir une *extension qualitative,* les zones tussigènes deviennent sensibles à d'autres stimuli que le stimulus initial ;

+ il peut y avoir une *extension quantitative* de la sensibilité tussigène ; on voit apparaître des zones tussigènes aberrantes, pharyngées le plus souvent, parfois nasales, auriculaires, etc... ;

+ la survivance de l'excitabilité tussigène n'est pas indéfinie et elle disparaît habituellement par *extinction progressive* en un temps variable.

La multiplicité des stimuli et des zones réflexogènes et la mutabilité de ces dernières expliquent pourquoi il est difficile, dans la plupart des cas, de préciser le mode d'action des antitussifs et pourquoi on se contente de distinguer les bechiques périphériques et centraux.

III. — LA VOIE CENTRIPÈTE

Afférente, sensitive, elle comprend :

— *le pneumogastrique sensitif :* rameaux bronchiques, trachéaux, pleuraux, nerf laryngé supérieur ;

— *le glosso-pharyngien* qui transmet les excitations linguales et pharyngées ;

— *le trijumeau* qui transmet les sensations nasales et *buccales ;*

— *les fibres du sympathique* qui conduiraient, pour certains auteurs, les excitations d'ordre chimique.

IV. — LE CENTRE DE LA TOUX

Anatomiquement, le centre de la toux est situé, comme le centre respiratoire, dans la zone dorso-latérale du tronc cérébral au voisinage du faisceau vestibulaire descendant et de son noyau, du faisceau solitaire et de son noyau, des racines du pneumogastrique et des racines du glosso-pharyngien.

Le centre de la toux correspond donc aux noyaux bulbaires ; les noyaux bulbaires font partie de la formation réticulée : énorme coulée cellulaire faite d'inter-neurones en réseau, s'étendant depuis la décussation pyramidale jusqu'à l'hypothalamus postéro-latéral.

Les noyaux bulbaires comprennent :

— le noyau latéral derrière l'olive bulbaire, sur toute sa hauteur. Il répond aux noyaux des nerfs crâniens situés à ce niveau (XII, noyau moteur du X) ;

— le noyau médian inférieur du bulbe occupe la majeure partie de la calote bulbaire ; il est compris entre la décussation pyramidale en bas et l'émergence en VIII en haut :

— le noyau médian supérieur est situé entre l'émergence du VIII en bas et le noyau du V moteur en haut. S'y trouvent noyés :

  — le noyau salaire inférieur,

  — le centre respiratoire.

Le centre de la toux comporte une aire sensitive et une aire motrice. Il est connecté avec d'autres centres bulbaires (vomissements), avec le noyau moteur du pneumogastrique et il est, bien entendu, contrôlé par le cortex.

Les relations du centre de la toux avec les centres respiratoires sont encore l'objet de controverses ; la plupart des auteurs pensent que la toux a un centre absolument autonome, anatomiquement et fonctionnellement.

Cependant, certains auteurs estiment que la toux ne dépend pas d'un centre spécialisé ; elle ne serait que l'expression d'une modification du rythme respiratoire sous l'influence d'un centre régulateur agissant sur le centre respiratoire lui-même.

DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES

Nous n'avons pas encore de certitude sur le mode d'action du 45-17 C, mais un certain nombre de faits nous amènent à penser que cette action est surtout périphérique.

Le 45-17 C diminue la sensibilité des récepteurs. Cette action est évoquée par l'action sur le broncho-spasme à l'acétylcholine (résultats analogues décrits par PARIS et QUEVAUVILLER avec des extraits de feuilles et de tiges de lierre). En effet, d'après BEN NEFISSA, le test à l'acétylcholine explore électivement les terminaisons sensitives du poumon.

Le 45-17 C n'étant pas un anesthésique, cette action est peut-être due à une activité anti-inflammatoire : mais ceci n'est qu'une hypothèse qui demande à être vérifiée.

L'étude chez le chat révèle que l'action sur la sensibilité n'est pas la seule puisque le produit est actif dans ce test qui ne tient pas compte des récepteurs ; on peut penser que le 45-17 C agit par ses effets atropiniques et papavériniques sur les muscles lisses bronchiques, puisque l'absence d'action sédo-hypnogène et de dépression respiratoire semblent éliminer l'action centrale.

Par ailleurs, la tolérance du 45-17 C est telle que nous avons pu utiliser de fortes concentrations dans les gouttes. Ces fortes doses n'entraînent :

— ni ralentissement du transit ;

— ni effet hypnogène ou sédatif, donc pas d'accoutumance, ni d'effet de sevrage ;

— ni d'effet excitant ou dépresseur sur le centre respiratoire ;

— pas d'effet sur la tension artérielle ;

— aucune influence sur les sécrétions bronchiques normales.

Cet extrait nous semble donc parfaitement *adapté au traitement des toux non-productives.*

La comparaison du 45-17 C avec la codéine s'inspire des conclusions de Boissier définissant, au VI^me^ Congrès International de Thérapeutique les critères de l'antitussif idéal :

— avoir une action au moins égale à celle de la codéine, antitussif de référence ;

— présenter une marge de sécurité suffisante entre les doses actives et toxiques ;

— ne pas donner lieu à une accoutumance ;

— ne pas exercer d'action dépressive sur la respiration;

— ne pas augmenter le tonus des fibres lisses du tube digestif.

C'est-à-dire de ne pas présenter les inconvénients majeurs de la codéine.

CHAPITRE V

PATHOLOGIE - INDICATIONS

Les travaux de laboratoire entrepris à propos du 45-17 C permettent de proposer aux cliniciens les deux modalités suivantes :

— Le 45-17 C est un antitussif qui peut être prescrit isolément quand la toux est le seul symptôme à traiter.

— Le 45-17 C, grâce à son action antitussive isolée, peut être prescrit à tous les sujets quels que soient l'âge et le complexe pathologique.

Le 45-17 C a donc été confié aux pédiatres car il semble un traitement de choix pour les *nourrissons* et les *enfants :*

+ Il s'est d'abord avéré une excellente thérapeutique symptomatique contre la toux de la coqueluche.

+ Puis, il fut prescrit chez les enfants accablés de toux irritantes :

  — toux de rhino-pharyngites,
  — toux des trachéites,
  — toux accompagnant l'asthme,
  — toux séquelles,
  — toux de la rougeole si rebelle.

..... beaucoup furent libérés.

Le 45-17 C est tout *indiqué chez les nourrissons et les enfants,* car :

— La codéine est contre-indiquée chez le nourrisson et le 45-17 C ne présente, nous l'avons vu dans les expérimentations, aucun de ses inconvénients majeurs.

— Les antihistaminiques, souvent prescrits à titre antitussif, affectent la vigilance et rendent le travail scolaire difficile : avec le 45-17 C seule la toux est maîtrisée.

Le 45-17 C est, de plus, indiqué lorsque l'équilibre respiratoire est précaire (insuffisance respiratoire, vieillards) ; dans ce cas, les barbituriques et les opiacées sont dangereux : ils dépriment le centre respiratoire, ce qui amène une hypoventilation donnant une hypersécrétion, cette dernière gênant encore plus la ventilation. Le 45-17 C ne modifie pas les sécrétions bronchiques : c'est un béchique pur, sans intérêt dans les toux productrices, et lorsque la toux est épuisante il retrouve son intérêt associé à des fluidifiants.

I. — CHEZ L'ENFANT ET LE NOURRISSON

Ce chapitre va faire le fait essentiel de notre thèse, la pathologie de l'adulte n'étant citée qu'en énumération.

Chez l'enfant, la toux est un signe fonctionnel très fréquemment observé et c'est toute la pathologie de l'appareil respiratoire qu'il faudrait passer en revue à son sujet.

En fait, bien des chapitres ne se différencient pratiquement pas de la pathologie de l'adulte. C'est ainsi que les viroses respiratoires s'observent de plus en plus fréquemment, au détriment des infections à pyogènes. Il convient cependant d'envisager les manifestations respiratoires des maladies infectieuses et en particulier coqueluche, rougeole et varicelle.

L'allergie respiratoire est également très souvent responsable de manifestations respiratoires qui, par leur ténacité, font le désespoir des parents et souvent des médecins : la trachéite spasmodique en est le type.

Découverte importante de ces toutes dernières années, le rôle de la Mucoviscidose dans la pathologie respiratoire, doit être bien connu, même si l'on a tendance à surestimer la responsabilité de cette affection congénitale et héréditaire du métabolisme.

Il nous a enfin semblé utile de rappeler quelques caractères de la pathologie pleurale chez l'enfant.

A) PATHOLOGIE PULMONAIRE DES MALADIES INFECTIEUSES

a) La coqueluche

+ Période catarrhale

Le début est le plus souvent progressif et revêt l'aspect d'une trachéobronchite banale. La toux est sèche ; elle subit une recrudescence nocturne, elle se montre rebelle aux thérapeutiques habituelles. C'est l'intensité et la persistance de cette toux nocturne qui attirent l'attention et font suspecter la coqueluche avant l'apparition des quintes.

Progressivement, la toux devient *paroxystique*, entraîne la *congestion du visage* et s'accompagne de *vomissements*. En même temps, s'installe un état subfébrile 37°5/38°, mais l'état général reste bon.

Cette période catarrhale dure 8 à 15 jours, c'est la période de contagion maximum et aussi celle où le diagnostic est le plus difficile, cliniquement tout au moins.

+ Période des quintes

Les quintes peuvent se produire spontanément, mais le plus souvent elles sont provoquées par un effort, un mouvement ou l'alimentation. L'enfant redoute ces quintes et quand il les sent venir, il les « médite » ou, au contraire, trépigne et pleure. Trois éléments caractérisent ces quintes :

— *la toux* très spéciale, elle commence impérieusement, se précipite et est caractérisée par une série de 10 à 20 secousses expiratoires de plus en plus courtes et précipitées ou « coup de glotte » en même temps, le thorax s'immobilise en expiration, le visage est bouffi et cyanosé, les yeux injectés.

— *la reprise* apparaît alors ; après une pause très brève, c'est une inspiration prolongée, bruyante, sifflante ou « chant de coq ». Après un court repos, la toux reprend, suivie d'une nouvelle reprise et ainsi de suite pendant un temps très variable chez le même enfant ; le nombre des reprises qui est en général de 4 à 6, peut aller jusqu'à 10 à 20.

— *l'expectoration* marque la fin de la quinte. Elle est constituée par le rejet de mucosités filantes et transparentes, comparables à du blanc d'œuf, faites d'un mélange de mucus bronchique et de cellules épithéliales.

Cette expectoration, difficile à expulser, est tout à fait pathognomonique de la coqueluche. Souvent, un vomissement alimentaire ou muqueux suit la quinte. Le nombre des quintes est habituellement de 20 à 30 par jour, moins d'une dizaine dans les coqueluchettes, de 50 à 100 dans les formes graves où elles entraînent de l'insomnie. En général, le nombre des quintes augmente progressivement pendant une à deux semaines pour décliner ensuite très lentement. La phase des quintes dure de 3 à 6 semaines.

+ Période de déclin : peu à peu les quintes diminuent en nombre et en intensité ; l'expectoration disparaît ou devient muco-purulente, l'auscultation permet d'entendre le « catarrhe de retour ». La durée totale de la coqueluche est en général de 5 à 6 semaines, mais peut-être beaucoup plus longue. De plus, les quintes peuvent réapparaître, parfois pendant des semaines et des mois, à l'occasion du moindre rhume, constituant un tic coquelucheux et non pas une rechute vraie.

FORMES CLINIQUES

Suivant l'intensité :

— Coqueluchette : apyrétique, toux persistante, survenant sous forme de quintes au nombre de 3 à 5 par jour, mais sans reprise ni vomissements. Il existe même des formes larvées sans quinte qui se présentent comme une trachéo-bronchite banale.

— Hypercoqueluche : quintes très intenses et très nombreuses (toutes les 15 à 30 minutes avec 15 à 20 reprises chaque fois).

— Forme maligne. Ne donne pas toujours lieu à des quintes fortes et fréquentes, mais elle donne lieu à un syndrome malin, à des convulsions ou une dyspnée intense.

La Coqueluche du nourrisson :

La plus fréquente des maladies contagieuses du nourrisson, la coqueluche est, à cet âge de la vie, souvent atypique, son pronostic est toujours sévère. L'incubation et la période

catarrhale sont de durée raccourcie. Les complications sont fréquentes :

— Surinfection : bronchopneumonie,
infections otitiques.

— Quinte asphyxiante : elle survient à la suite d'une quinte prolongée, les secousses expiratoires deviennent moins énergiques et plus brèves et la reprise pénible, le nourrisson se cyanose et l'accès donne l'impression d'asphyxie : bouche entr'ouverte, paupières tuméfiées et mi-closes, visage bleuâtre et couvert de sueur et, parfois même, apnée alarmante de 2 à 3 minutes, puis la respiration reprend bruyamment ou lentement. Cette quinte peut être unique ou se répéter plusieurs fois dans la journée.

L'APNÉE COQUELUCHEUSE se voit dans le tout premier âge et elle est due à l'instabilité des réflexes nerveux, l'hypersensibilité vagale, la fragilité des centres bulbaires.

L'APNÉE ASPHYXIQUE, elle suit en général une quinte asphyxiante.

L'APNÉE SYNCOPALE est plus rare et survient le plus souvent d'emblée.

LES PNEUMO-COQUELUCHES : ont été décrites par Julien MARIE, SÉE, ELIACHAR.

— *La pneumo-coqueluche alvéolaire :* elle se présente sous la forme d'une congestion pulmonaire diffuse précoce. Elle se manifeste par une hyperthermie à 38/39° et par une gêne respiratoire intense.
Les quintes persistent et ni leur aspect ni leur nombre ne changent, l'expectoration manque souvent. L'auscultation permet d'apercevoir dans les deux champs pulmonaires, une pluie de râles bulleux très fins sans matité. L'état général reste bon sans signe toxique ; l'hémogramme révèle une leucocytose massive (30.000 à 80.000) et une mononucléose nette (+ de 60%), l'évolution est favorable.

— *La pneumo-coqueluche en foyers :* elle est tardive (troisième semaine ou plus tard). La dyspnée y est intense avec battements des ailes du nez, tirage et même cyanose. Les quintes ne sont pas modifiées. Il existe une expectoration muco-purulente. L'auscultation révèle toujours l'existence d'un ou plusieurs

foyers hépatisés. La radiographie confirme l'existence de foyers et montre souvent une réaction pleurale associée.

Ces réactions pleurales sont toujours peu abondantes, réduites à quelques ml de liquide citrin riche en albumine.

Ces réactions pleurales ne laissent aucune séquelle et elles ne modifient pas l'évolution de la maladie.

LES COMPLICATIONS RESPIRATOIRES DE LA COQUELUCHE

Ce sont les broncho-pneumonies.

Complications classiques de la coqueluche, la broncho-pneumonie est moins grave depuis l'avènement des antibiotiques, plus rare depuis que les malades sont isolés dans les services hospitaliers. Exceptionnelle après l'âge de quatre ans, la broncho-pneumonie se voit souvent. On distingue :

— DES BRONCHO-PNEUMONIES SURAIGUËS : ce sont les bronchites capillaires, apanage du nourrisson, extrêmement graves, non pas tant par leurs manifestations pulmonaires que par le syndrome toxi-infectieux qui se manifeste.

— DES BRONCHO-PNEUMONIES AIGUËS : ce sont les plus fréquentes et les plus typiques. Elles sont caractérisées par un syndrome fonctionnel respiratoire (dyspnée avec polypnée, battement des ailes du nez, tirage sus et sous-sternal, cyanose, expectoration purulente). Il s'agit de broncho-pneumonies lobulaires à foyer disséminés et remarquables par leur fixité ou de broncho-pneumonies pseudo-lombaire avec un foyer fixe et des foyers fugaces surajoutés. Le syndrome toxi-infectieux est plus ou moins sévère et si les antibiotiques ont transformé le pronostic, tout risque de mortalité n'est cependant pas écarté.

LES COMPLICATIONS MECANIQUES DE LA TOUX

Les accidents provoqués par la toux, sont le plus souvent bénins : ils constituent ce que ROGER a appelé les « petites misères » de la coqueluche.

— Ulcération du frein de la langue : accident fréquent, 50 % des cas, qui apparaît à la fin de la première ou de la deuxième semaine des quintes dans la coqueluche sévère. L'ulcération siège à la partie moyenne du frein ; elle est due à la projection du frein de la langue contre les incisives inférieures pendant les quintes ; elle disparaît lorsque la violence des quintes diminue.

— Accidents abdominaux : incontinence des urines ou des matières, prolapsus du rectum, hernies inguinales, crurales ou ombilicales.

— Accidents vasculaires : ecchymose sous-conjonctivale bilatérale, entourant la cornée ; épistaxis ; otorragies.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1) Lésions de la coqueluche normale : la coqueluche entraîne avant tout des lésions bronchiques et pulmonaires :

— Lésions bronchiques constantes, mais non-spécifiques; elles consistent en une altération de l'épithélium cilié, rempli de bacilles coquelucheux et surtout à une nette augmentation du calibre des bronches. La lumière des bronches en général obstruée par une coagulum de muco-pus, pouvant déterminer en certaines zones, des troubles de ventilation.

— Lésions péri-bronchiques : signeraient la spécificité histo-pathologique de la coqueluche. Elles sont constituées par des nodules lymphocytaires péribronchiques.

— Lésions alvéolaires : consistent en une congestion intense et une infiltration lymphocytaire des parois alvéolaires, les alvéoles étant parfois le siège de l'exsudat séreux ou fibrineux.

2) Lésions de la coqueluche compliquée : dans la broncho-pneumonie on constate des lésions polymorphes :

— nodule péribronchique de Charcot ;
— épaississement du chorion bronchique ;
— infiltrations leucocytaires péribronchiques et périvasculaires ;

— modifications importantes du tissu interstitiel (parois alvéolaires et septa-interlobulaires). Dans les formes traînantes les dilatations de bronches sont quasiment constantes.

b) Le poumon rougeoleux

Les symptômes respiratoires de la rougeole non compliquée font partie du tableau clinique habituel. Les travaux récents radiologiques broncho-scopiques et anatomiques en ont précisé la fréquence, l'importance et le substratum lésionnel. Quant aux complications, broncho-pneumonie et suppurations bronchiques, leur pronostic a été amélioré par les antibiotiques.

SYMPTOMES

+ Rougeole non compliquée :

La période pré-éruptive est marquée par un catarrhe oculaire, nasal, pharyngé, laryngé, trachéal et bronchique. Ce catarrhe entraîne une certaine dyspnée et une toux rauque, pénible, incessante, résistant à toutes les thérapeutiques habituelles. L'auscultation fait entendre des râles bronchiques dans les deux champs pulmonaires et des râles fins, crépitants ou sous-crépitants aux bases. La radiographie met en évidence dans 70 % des cas et surtout chez l'enfant de moins de cinq ans des anomalies nettes :

— l'image de Sédalian qui groupe :
  - des images hilaires en ailes de papillon, traduisant l'hypertrophie des ganglions intertrachéobronchiques ;
  - une accentuation de la trame bronchique, bien visible au niveau des bases.

— plus rarement :
  - des images granuliques ;
  - des opacités segmentaires.

+ Complications broncho-pulmonaires de la rougeole :

Sont dues à une infection préexistante du cavum ou des amygdales.

— Certaines sont banales et de bon pronostic. Elles ne sont en somme que l'exagération et la persistance, après l'éruption, du catarrhe bronchique habituel. La toux est tenace, la dyspnée accusée. L'auscultation fait entendre de nombreux râles bronchiques. La température reste élevée, mais parfois après avoir normalement chutée, elle subit une ascension avec des signes d'infection rhino-pharyngée et broncho-pulmonaire.

Dans tous les cas, l'hyperleucocytose avec polynucléose confirme qu'il s'agit bien là d'une infection à germes banaux.

— broncho-pneumonies : sont plus redoutables, surtout chez le jeune enfant. Deux formes :

- le catarrhe suffocant ou broncho-pneumonie suraiguë. Dès le début de la maladie, les signes fonctionnels respiratoires sont intenses et on voit très vite s'installer un syndrome toxi-infectieux et un collapsus. Il s'agit d'une broncho-alvéolite diffuse liée au virus morbilleux avec surinfection à germes banaux.

- les broncho-pneumonies tardives compliquent la rougeole à la fin de l'éruption et même pendant la convalescence.

— la pneumonie est exceptionnelle.

— les bronchites purulentes : plus fréquentes. S'observent surtout chez les enfants de moins de 5 ans porteurs d'une infection rhinopharyngée ou adénoïdienne ; elles débutent précocement à l'acmé de l'éruption ; elles se traduisent en clinique par une polypnée, une toux quinteuse, tenace, rauque si une atteinte laryngée leur est associée.

L'auscultation fait entendre des sibilants et de très nombreux râles fins au niveau des bases.

Les antibiotiques viennent très rapidement à bout de cette complication.

— troubles de la ventilation : la richesse des signes fonctionnels (dyspnée, toux) contrastent avec la pauvreté de l'examen clinique. Le diagnostic est porté sur la radiographie (opacité segmentaire), la broncho-

scopie montre que ces troubles sont dus soit à des sténoses inflammatoires plus ou moins complètes par œdèmes et hypersécrétion bronchique, soit à des compressions extrinsèques par adénopathies inter-bronchiques. L'évolution est en général bénigne et la guérison s'obtient sans séquelles.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les éléments caractéristiques du poumon rougeoleux sont :

— des éléments giganto-cellulaires dans le tissu lymphoïde péri-bronchique ;

— des amas lymphoïdes disséminés ;

— un épithélium bronchique enflammé et abrasé ;

— un épaississement de la sous-muqueuse par un infiltrat de cellules mononucléaires

LES LARYNGITES DE LA ROUGEOLE

— La laryngite striduleuse : s'observe chez les enfants à réaction spasmodique marquée. Brutalement, au milieu de la nuit, s'installe une dyspnée inspiratoire avec tirage sus-sternal ; la toux est rauque, aboyante ; la voix reste sonore.

— La laryngite sténosante sous-glottique : a une fréquence particulière dans la rougeole. Elle précède parfois l'éruption mais survient en général tardivement ; il s'agit d'une laryngite sous-glottique ulcéreuse qui entraîne des manifestations dyspnéiques intenses alors que la toux est grasse et la voix claire et bien timbrée.

c) Le poumon varicelleux

On sait maintenant que le virus varicelleux peut lui-même déclencher certaines manifestations pulmonaires. Certaines complications sont aussi des accidents de surinfection.

Les complications infectieuses provoquées par des pyogènes

Il peut s'agir de trachéo-bronchites, de broncho-pneumonies, de pneumopathies segmentaires ou lobaires, d'abcès pulmonaires.

Ces manifestations ont des caractères communs :

- leur survenue tardive après le 10me jour,
- des images radiologiques bien systématisées,
- une hyperleucocytose avec polynucléose,
- leur rôle favorisant du jeune âge de l'enfant et de l'infection rhino-pharyngée ou cutanée.

Les pneumopathies varicelleuses

Elles ont une expression clinique très variable contrastant avec le monomorphisme radiologique.

Cliniquement, tantôt elles sont latentes et ne sont découvertes qu'à la suite d'un examen radiologique systématique. Tantôt elles s'expriment par une simple trachéo-bronchite ou même par un grand tableau de détresse respiratoire aiguë.

Elles s'opposent aux accidents de surinfection :

— par leur survenue précoce (2e/6e jour) ;

— leur expectoration inconstante parfois teintée de sang, amicrobienne ou à germes banaux ;

— les images radiologiques : macro-nodules ou micro-nodules, floues, mal limitées, disséminées dans les deux champs pulmonaires ;

— l'absence d'hyperleucocytose et de polynucléose.

L'évolution clinique est le plus souvent favorable. La régression des images est plus longue (une semaine à deux mois).

L'étiologie virale a pu être affirmée :

— grâce à la bronchoscopie qui a permis de retourner des lésions trachéo-bronchiques superposables à l'énanthème ;

— par les études cytologiques de l'expectoration et des cellules bronchiques ;

— par la culture du virus varicelleux à partir de cellules bronchiques et pulmonaires.

Ces manifestations respiratoires semblent être favorisées par certains facteurs :

— l'âge du malade : les formes respiratoires très graves ont surtout été décrites chez l'adulte ;

— l'existence d'une débilité et surtout d'une affection pulmonaire semble les favoriser (primo-infection tuberculeuse, convalescence de rougeole).

B) L'ALLERGIE RESPIRATOIRE
LA TRACHEITE SPASMODIQUE DE L'ENFANT

C'est une affection très fréquente. Elle est bénigne mais il faut noter l'irritante ténacité de ses signes fonctionnels.

Clinique : elle a une expression univoque : la toux ; celle-ci est diurne, mais le plus souvent nocturne, et bien tolérée par l'enfant. Cette toux survient par quintes rapprochées sans reprise coqueluchoïde, mais un vomissement peut terminer l'accès.

Périodicité :

— toux nocturne débute dès que l'enfant est couché ou une ou deux heures après le coucher ; dure toute la nuit, mais l'enfant continue à dormir ;

— toux diurne est maximum le matin et le soir avec sédation nocturne.

Périodicité annuelle : dans 80 % des cas elle débute en octobre et se termine en avril.

Facteurs aggravants ou déclenchants :

- temps humide, brouillard, pluies prolongées,
- fréquentation des lieux publics,
- humidité de l'habitat.

Facteurs d'amélioration :

- climat sec, grand air, altitude,
- conditions d'habitat favorables.

Pathogénie : on retrouve toujours :

- des antécédents allergiques, familiaux ou personnels,
- d'autres manifestations respiratoires : rhinites, rhino-pharyngites, laryngites striduleuses, bronchites, crises d'asthme.

L'examen complet montre les stigmates habituels de l'allergie respiratoire :

- muqueuse nasale pâle, œdématiée, sécrétante,
- amygdales et végétations adénoïdes hypertrophiées et congestives,
- auscultation et radiographie sont peu instructives si l'asthme n'est pas associé,
- l'hémogramme montre une éosinophilie de 5 à 20 %.

Les tests allergologiques permettent d'évaluer l'allergène responsable et de tenter une désensibilisation spécifique.

Les ALLERGENES : n'importe quel produit est capable de provoquer des manifestations allergiques. Cependant, certaines substances deviennent plus volontiers allerginiques.

+ les PNEUMALLERGÈNES

- *les poussières :* rencontrées surtout dans les maisons anciennes peu aérées, en automne et en hiver, quand le chauffage les mobilise dans les pièces d'habitation ;
- *les plumes* de canard, oie, poulet ;
- *les poils d'animaux :* chat, chien, cheval, bétail, lapin, porc, chèvre... ;
- *produits divers :* laine, coton, soie, kapok, chanvre, lin, fourrures, tabac, céréales ;
- *les pollens :* de graminées,
  d'arbres.

+ les MOISISSURES

- Candida Albicans,
- Trichophytons,
- Epidermophytons
- Moisissures pures.

+ les BACTÉRIES

- Steptocoques,
- Staphylocoques,
- Pneumocoques,
- Entérocoques,
- Proteus Flavus.

C) LA MUCOVISCIDOSE

C'est une maladie héréditaire familiale du nourrisson et de l'enfant au cours de laquelle se manifeste un dysfonctionnement des glandes exocrines du pancréas, des poumons, du foie, des glandes salivaires et sudoripares. Le syndrome peut être complet ou présenter l'un ou l'autre de ces composants.

Chez le nourrisson et l'enfant c'est presque constamment que la mucoviscidose intéresse l'appareil broncho-pulmonaire. Il s'agit d'une toux banale d'apparition très précoce dans les premiers jours de la vie ; d'abord sèche, irrégulière dans son rythme, provoquée par les changements de position, elle fait poser le diagnostic de rhinopharyngite ou bronchite. Cependant, la toux s'aggrave, devient spontanée, incessante, épuisante ; un seul test paraclinique suffira à confirmer le diagnostic : *le test à la sueur.* Il consiste à recueillir une petite quantité de sueur dont on dosera le chlore et le sodium :

— quand il y a plus de 80 milliéquivalents de Cl ou de Na par litre de sueur, le diagnostic peut être affirmé.

La mucoviscidose est une maladie presque toujours mortelle du fait de ses manifestations broncho-pulmonaires. Cependant on peut observer des survies notables si l'on poursuit de façon très rigoureuse un traitement qui doit viser à :

- compenser le déficit digestif : extrait pancréatique, vitamines, régime hypercalorique, supplément de sel (anomalie sudorale) ;
- lutter contre la surinfection bronchique ;
- assurer le drainage des bronches.

Nous l'avons vu, au début, la mucoviscidose n'a comme signe qu'une toux sèche, incessante, épuisante ; le 45-17 C luttera contre ce symptôme et sera bien toléré par l'enfant.

D) LES EPANCHEMENTS PLEURAUX

Deux causes principales : tuberculose et infections à virus. Beaucoup plus rarement : affections respiratoires ou extra-respiratoires.

a) Les pleurésies tuberculeuses

Elles sont précoces et surviennent dans les trois mois suivant le virage de la cutiréaction. Les signes fonctionnels sont la douleur thoracique et la toux (exacerbée aux changements de position) ; la dyspnée est fonction de l'importance de l'épanchement.

Les examens radiologiques montrent l'opacité franche et la courbe de Damoiseau communes à tous les épanchements.

Le diagnostic repose sur la nature séro-fibrineuse de l'épanchement ; sur la positivité franche des réactions tuberculiniques et d'isolement du B.K. à la culture du liquide pleural et du tubage gastrique.

L'évolution, déjà spontanément assez favorable, s'est trouvée améliorée depuis que le traitement fait appel aux antibiotiques et à la corticothérapie.

b) Les pleurésies virales

Dans ce cas, l'épanchement est peu important et n'occupe que le cul-de-sac costodiaphragmatique ou une scissure interlobaire.

La ponction, faite rarement, permet de recueillir un liquide séro-fibrineux, très riche en albumine et en lymphocytes : dans certains cas, il s'agit d'un liquide puriforme aseptique ou d'un liquide séro-hématique.

En faveur de l'origine virale, on peut retenir le contexte clinique d'une affection d'allure grippale épidémique, la faible abondance de l'épanchement, un épanchement péricardique associé, une leucocytose sanguine normale. Le diagnostic de certitude peut être fourni par les réactions sérologiques et l'isolement du virus. Les virus le plus souvent en cause sont les virus grippaux et paragrippaux, les adénovirus et le virus de l'ornithose.

Formes étiologiques rares :

— Au cours d'affections respiratoires :
- coqueluche,
- staphylococcies pulmonaires,
- asthme,
- parasitoses : amibiase, echinococcose, ascaridiose, distomatose,

— Au cours d'affections générales :

- rhumatisme articulaire aigu,
- maladies du collagène,
- péri-artérite noueuse,
- maladie de Hogkin,
- leucose aiguë,
- néphrose lipoïdique.

II. — CHEZ L'ADULTE

Nous citerons simplement quelques indications du 45-17 C, car ceci dépasse le cadre de notre thèse.

a) **Sujets présentant un équilibre respiratoire précaire :**

— Vieillards et malades en insuffisance respiratoire aiguë chez qui les opiacées et les barbituriques sont dangereux.

b) **Affections aiguës :**

— pneumopathies,
— grippes,
— bronchites,
— laryngites,
— rhinopharyngites,
— rhinites,
— angines.

c) **Affections virales :**

d) **Affections allergiques :**

— trachéites,
— bronchites asthmatiques.

e) **Toux des fumeurs :**

f) **Complications respiratoires de la rougeole :**

CHAPITRE VI

RESULTATS CLINIQUES

Les observations ont été recueillies dans les services de Pédiatrie de l'Hôpital Purpan de Toulouse.

I. — TOLÉRANCE

Dans les 373 observations recueillies, nous relevons les cas suivants où la tolérance n'a pas été bonne :
Sirop, présente une mauvaise tolérance dans 6 cas :

— 2 cas avec nausées,
— 2 cas avec vomissements,
— 1 cas avec diarrhée,
— 1 cas avec constipation.

Les vomissements et la diarrhée étaient très probablement liés à l'affection.

Gouttes :

— dans 6 cas nous avons relevé des troubles digestifs banaux : avec 2 diarrhées et 2 états nauséeux ;
— dans 3 cas le traitement a dû être interrompu en raison de l'amertume du produit.

II. — EFFICACITÉ

Les essais préliminaires et les expertises cliniques des diverses formes de 45-17 C (gouttes, sirop) nous ont permis de recueillir *373 observations.*

RÉSULTATS GLOBAUX :

Les résultats *globaux* peuvent être répartis de la façon suivante :

— résultats très bons et bons = 296
soit 79,4 %

— résultats médiocres et nuls = 77
soit 20,6 %

RÉSULTATS PAR FORME :

Les résultats par *forme* se répartissent ainsi :

Forme	Nombre d'observations	Résultats	
		Très bons et bons	Médiocres et nuls
Sirop	195	157 soit 80 %	38 soit 20 %
Gouttes	178	139 soit 78 %	39 soit 22 %
TOTAL....	373	296 soit 79 4 %	77 soit 20,6 %

RÉSULTATS EN FONCTION DES INDICATIONS :

La plupart des indications du 45-17 C (toux irritative non productive) étant représentées dans les 373 observations étudiées, les résultats cliniques dans chaque indication reflètent les résultats globaux.

Les résultats se répartissent comme suit :

Indications	Résultats	
	Très bons et bons	Médiocres et nuls
Coqueluche : 62 cas	57 soit 92 %	5 soit 8 %
Trachéite : 33 cas	27 soit 81 %	6 soit 19 %
Laryngite : 2 cas	2 soit 100 %	0 soit 0 %
Grippe : 83 cas	71 soit 85 %	12 soit 15 %
Bronchite et trachéo-bronchite : 49 cas	36 soit 73 %	13 soit 27 %
Rhinopharyngite : 40 cas ...	32 soit 80 %	8 soit 20 %
Pneumopathie et broncho-pneumopathie : 33 cas ...	20 soit 60 %	13 soit 40 %
Toux essentielle ou sans diagnostic : 55 cas	40 soit 73 %	15 soit 27 %

En outre, le 45-17 C a été administré dans *9 cas d'asthme;* dans *8 cas* le résultat sur la toux d'accompagnement a été *favorable.*

7 enfants atteints de *rougeole* ont reçu du 45-17 C : dans *3 cas* le résultat a été jugé *favorable,* compte tenu du caractère particulièrement rebelle de la toux qui accompagne et surtout de celle qui précède l'éruption morbilleuse.

CONCLUSION

Les résultats, tant pharmacologiques que cliniques, démontrent l'activité antitussive très importante du 45-17 C et supérieure à celle de la codéine. L'effet antitussif apparaît rapidement et dure plusieurs heures. Le 45-17 C a l'avantage d'être un béchique pur, non narcotique, dénué de toute toxicité, y compris chez les nourrissons, qui ne déprime pas le centre respiratoire et ne constipe pas.

Mais en raison de ces propriétés béchiques, le 45-17 C n'offre pas d'intérêt thérapeutique dans les toux productives. Toutefois, comme le constatent Bouvier, Thénot et Passeron : « le bénéfice tiré de l'expectoration par le malade l'est au prix d'une toux épuisante, il faut s'efforcer de ramener le réflexe tussigène à une plus juste valeur. »

Le 45-17 C offre suffisamment de garanties pour être utilisé dans cette éventualité, en l'associant à des fluidifiants, des asséchants et au drainage bronchique, éventuellement.

Le 45-17 C est par définition, indiqué dans le traitement de toutes les toux sèches, spasmodiques, irritatives. Cependant son efficacité en fait une thérapeutique de choix dans les toux de la coqueluche, des trachéites, des laryngites, de la grippe, des bronchites et des pneumopathies ; sa tolérance permet de le prescrire chez le nourrisson et le jeune enfant aussi bien que chez les sujets présentant un équilibre respiratoire précaire. Il n'existe pas de contre-indications à l'emploi du 45-17 C.

Le produit se présente sous forme de sirop et de gouttes. Le sirop est utilisé :

— chez l'adulte à raison de deux cuillères à soupe trois fois par jour (1 cuillère à soupe égale 75.000 unités CEIP) ;

— chez l'enfant à raison de une cuillère à café par tranche de cinq kilogramme de poids corporel et par jour (1 cuillère à café égale 25.000 unités CEIP).

Les gouttes sont utilisées chez le nourrisson et le jeune enfant à raison de cinq gouttes par kilogramme de poids corporel et par jour (1 goutte égale 1.000 unités CEIF).

Vu : *le Président de Thèse,*

R. SOREL

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 15 mai 1970

Le Doyen,
Président du Conseil transitoire de Gestion,

G. LAZORTHES

I. — BIBLIOGRAPHIE

AMEUILLE P. — Toux et réflexes respiratoires décapités. *Presse Méd.*, 1941, *2*, 1381-1385.

ASTRUC A., GIROUX J. — Les saponines en pharmacie. *Bull. Sci. Pharm.*, 1936, 648-655.

BACH Ch. — Evolution de la coqueluche commune. *Rev. Prat.*, 1956, *6*, 2301-2304.

BADOUAL P., TESCHER M. — Toux et antitussifs. *Rev. Méd.*, 1968, *9*, 467-474.

BALINT G., RABLOCZKY G. — Antitussive effect of autonomic drugs. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 1968, *33*, 99-109.

BASTIN R. et al. — Hypoventilation alvéolaire d'origine centrale dans la coqueluche. (A propos de deux observations). *Arch. Franç. Pédiat.*, 1959, *16*, 520-533.

BEECKMAN E. — Expérimentations cliniques d'un antitoux. *Ars Méd.*, 1969, *24*, 951-956.

BENIGNI R. CAPRA C., CATTORINI P.E. — Piante medicinali. Chimica, farmacologia e terapia. Milan, *Inverni et Della Beffa*, 1962, vol. 1, pp. 503-506.

BEN NEFISSA M.H. — Exposé analytique des méthodes d'études des sédatifs de la toux. La toux acétylcholinique. *Thèse Méd.*, Paris, 1955, 50 p.

BERNARD E., ISRAËL L., DEBRIS M.M. — Bronchite chronique et mucoviscidose. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1964, *115*, 63-80.

BICKERMAN H.A. — The cough response of normal human subjects stimulated experimentally by citric acid aerosol : alterations produced by antitussive agents. *Amer. J. Med. Sci.*, 1956, 57-66.

BICKERMAN H.A. — The newer antitussive agents. *Med. Clin. Nè Amer.*, 1961, *45*, 805-821.

BICKERMAN H.A. — Clinical pharmacology of antitussive agents. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1962, *3*, 353-368.

BICKERMAN H.A. — Clinical techniques for evaluating antitussive drugs. (Techniques cliniques pour évaluer les drogues antitussives). In : NODINE J.H., SIEGLER P.E. — « Animal and clinical pharmacologic techniques in drug evaluation ». *Chicago, Year Book Medical*, 1964, vol 1, pp. 461-465.

BICKERMAN H.A., ITKIN S.E. — Further studies on the evaluation of antitussive agents employing experimentally induced cough in human subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1960, *1*, 180-191.

BINET L. — Un médecin aux champs. Paris, Plon, 1965, 191 p.

BLANK K. — Zur Therapie des Hustens. (Beobachtungen eines Allgemeinpraktikers). *Med. Welt.*, 1964, *45*, 2439-2441.

BOISSIER J.R. et al. — Tentative de pharmacologie prévisionnelle dans le domaine des neuroleptiques : actions sédative centrale et adrénolytique de la N (diméthoxy-3, 4 phénétyl) N' (chloro-2 phényl) pipérazine. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1961, *133*, 29-49.

BOISSIER J.R., PAGNY J. — Action expérimentale comparée de trois antitussifs dérivés du phényl-aminopropane. *Thérapie*, 1960, *15*, 93-96.

BOISSIER J.R., TARDY J., DIVERRES J.C. — Une nouvelle méthode simple pour explorer l'action « tranquillisante » : le test de la cheminée. *Méd. Exp.*, 1960, *3*, 81-84.

BOUVIER J.B., THENOT A., PASSERON J. — Où en est la médication béchique ? *Rev. Prat.*, 1967, *17*, 4711-4715.

BOYD E.M., BOYD C.E. — Techniques for evaluating agents which affect respiratory tract fluid. (Techniques pour évaluer les agents qui influencent les sécrétions respiratoires).
In : SIEGLER P.E., MOYER J.H. — « Animal and clinical pharmacologic techniques in drug evaluation ». *Chicago, Year Book Medical*, 1967, vol. 1, pp. 629-636.

BOYD E.M., MILLAR I.E. — The lack effect of codeine phosphate and dihydrocodeinone bitartrate upon the volume output, specific gravity, relative viscosity and chloride content of respiratory tract fluid. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1954, *110*, 443-446.

BREL J. — Le lierre. *Rev. Phytothér.*, 1937, *1*, 13-15.

BRITTAIN R.T., LEES E.J., SPENCER P.S.J. — Pharmacological studies of a new antitussive, 4-phenyl-1-piperidinecarboxamide (AH 1932). *J. Pharm. Pharmacol.*, 1968, *20*, 456-464.

BRUCKNER G. — Ist bei chronischer Lungenerkrankungen eine Hustenbekämpfung ohne nachteilige Nebenerscheinungen möglich ? *Med. Welt.*, 1961, 528-530.

BUCHER K. — Tessalon, ein hustenstillendes Mittel von neuartigem Wirkungsmechanismus. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1956, *86*, 94-96.

BUCHER K. — Möglichkeiten der Hustenstillung. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1957, *87*, 1087-1089.

BUCHER K. — Pathophysiology and pharmacology of cough. (Physiopathologie et pharmacologie de la toux). *Phamacol. Rev.*, 1958, *10*, 43-58.

BUCHER K., JACOT C. — Zum Mechanismus des Hustens. *Helv. Physiol. Acta*, 1951, *9*, 454-462.

Calesnick B., Christensen J.A. — Latency of cough response es a measure of antitussive agents. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1967, *8*, 374-380.

Carter C.H. — Treatment of upper respiratory tract disorders in children : an evaluation of a new pediatric suspension. *Curr. Ther. Res.*, 1965, *7*, 648-654.

Cass L.J., Frederik W.S. — Antitussives. *Curr. Thor. Res.*, 1963, *5*, 87-91.

Cavalieri U. et al. — Valutazione dell'alttività terapeutica degli antitosse in geriatria. *G. Geront.*, 1960, *8*, 981-988.

Celice J. — Le 6me Congrès International de Thérapeutique (Strasbourg, octobre 1959). *Thérapie*, 1960, *15*, 9-11.

Chermat R., Kornowski H., Jondet A. — Technique de sélection rapide des substances antitussives. Application à l'évaluation de l'activité d'un dérivé de la prométhazine. *Ann. Pharm. Fr.*, 1966, *24*, 181-184.

Chodosh S. — Newer drugs in the treatment of chronic bronchitis. *Med. Clin. N. Amer.*, 1967, *51*, 1169-1179.

Combe P. — Valeur thérapeutique d'une nouvelle préparation antitussive. *Méd. Prat.*, 1967, *23*, 45-47.

Damois F. — Formes respiratoires pures de la mucoviscidose. *Thèse Méd.*, Marseille, 1963, 94 p.

David J.C. — Cough and anti-tussive agents. *J. Christ. Med. Ass. Indian*, 1961, *36*, 182-186.

Decaux F., Boursier B. — Les possibilités de la physiothérapie dans le traitement de la coqueluche. *Gaz. Méd. Fr.*, 1967, *74*, 4859-4863.

Decroix G., Ferrand M. — Bilan thérapeutique d'un nouvel antitussif retard de synthèse, le silomat pl. *Gaz. Méd. Fr.*, 1969, *76*, 5950-5953.

Decroix G., Hequet B. — Etude clinique du sirop antitussif : le Bexol. *J. Méd. Nord-Est*, 1969, *6*, 107-112.

Deenstra H. — Hoesten. *Med. T. Geneesk*, 1962, *106*, 1425-1429.

Despons J. — La toux chez le jeune enfant. *J. Méd. Bordeaux*, 1967, *144*, 217-230.

Didier R., Picard E. — Etude du Tussucal suppositoires en thérapeutique pédiatrique. *Gaz. Méd. Fr.*, 1968, *75*, 5906-5911.

Dorison M.G. — Contribution à l'étude de l'action sédative de la centropéine sur les quintes de la coqueluche chez l'enfant (à propos de 28 observations). *Thèse Méd.*, Paris, 1963, 66 p.

Dreyer H.H. — Neue Möglichkeiten der sachgemäben Hustenbehandlung. *Ther. Gegenw.*, 1961, *100*, 608-610.

Dubi A. — Zur Bedeutung pontiner Atmungssbstrate für den Husten. *Relv. Physiol. Acta*, 1959, *17*, 166-174.

Dupont Cl. — Le traitement symptomatique de la toux chez l'enfant. *Sem. Thér.*, 1968, *44*, 644-647.

FAVEZ G. — Pneumologie. Antitussifs. *Méd. Hyg.*, 1965, *23*, 43.

FESER A. — Beitrag zur Therapie des Hustens. *Hippokrates*, 1960, 28-29.

FOGE G.M. — Klinische Erfahrungen mit dem zentral wirkenden Antitussivum Silomat und Silomat-Bronchial-Elixier. (Expériences clinique avec l'antitussif à action centrale « Silomat » et l'Elixir bronchique « Silomat »). *Therapiewoche*, 1963, *13*, 120-125.

FONTAINE G., FARRIAUX J.P. — Etude de l'action antitussive d'une nouvelle médication sédative à usage pédiatrique : le Sédocalène. *Lille Méd. « Act. D*, 1969, *14*, 803-805.

FOURRIER A., CAMIER P. — Essai chez l'enfant d'un antitussif : le cyclamate d'isoaminile (Mucalen). (A propos de 50 observations, dont 31 de coquelluche). *Méd. Infant.*, 1968, *75*, 387-390.

FRIEBEL H. — Uber den Hustenreflex und seine Dämpfung durch zentral wirkende Pharmaka. *Klin. Wschr.*, 1960, *38*, 621-626.

FRIEBEL H. — Der Hustenreflex. *Beitr. Klin. Erforsch. Tuberk.*, 1968, *138*, 325-331.

GAILLARD L., ABBOUD N. — Le citrate d'Oxeladine dans le traitement sédatif de la toux chez l'enfant. *Cah. Méd. Lyon.*, 1969, *45*, 741-748.

GEORGE T. et al. — Synthesis and antitussive activity of N-[Indnyl (3)] ureas. *J. Pharm. Sci.*, 1969, *58*, 47-50.

GERNEZ C. — Contribution à l'étude des propriétés sédatives et antitussives du pamoate d'hydroxyzine. *Thèse Méd.*, Lille, 1969, 38 p.

GLOESENER E. — Les médications antitussives. *Farmaco (Prat.)*, 1961, *16*, 457-475.

GNAMEY D.K., FONTAINE G. — Intérêt pédiatrique du « F.F. 65 » dans la thérapeutique des affections des voies respiratoires supérieures. *Lille Méd. « Act. »*, 1968, *13*, 9-12.

GNAMEY D.K., FONTAINE G. — Essais thérapeutiques chez l'enfant d'un antitussif actif sur le centre tussigène : le Tussucal. A propos de 30 observations. *Lille Méd. « Act. »*, 1969, *14*, 230-232.

GREENE L.C. — Techniques for evaluating antitussive drugs in animals. (Techniques d'évaluation des drogues antitussives chez les animaux). In : MANTEGAZZA P., PICCININI F. — « Methods in drug evaluation ». *Amsterdam, North Holland*, 1966, pp. 312-321.

GREISHEIMER E.M. — The mecanism of cough. *Industr. Med. Surg.*, 1961, *30*, 235-237.

GRUBER C.M., CARTER C.H., CHERNISH S. — Evaluation of an antitussive drug. *J. Indian Med. Ass.*, 1961, *54*, 1643-1646.

GRZYBOWSKI S. — Cough medicines. *Canad. Med. Ass. J.*, 1965, *92*, 619-620.

Hahn K.J. — Pharmakologie der Antitussive. *Beitr. Klin. Erforsch. Tuberk.*, 1968, *138*, 343-348.

Hatzmann R. — Der chronische Reizhusten, seine Bedeutung und Behandlung. *Med. Welt.* 1960, 486-494.

Halpern B.N. — Les antihistaminiques de synthèse. Essai de chimiothérapie des états allergiques. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1942, *68*, 339-408.

Hazard R., Boissier J.R. — Antitussifs. *Gaz. Méd. Fr.*, 1960, *67*, 1351.

Idanpaan-Heikkila J.E., Jalonen L., Vartiainen A. — Evaluation of the antitussive effect of noscapine and codeine on citric acid cough in guinea-pigs. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1967, *25*, 333-338.

Jean R. — L'enfant qui tousse. *Guide Prat.*, 1968, *93*, 66-71.

Joanin M.A. — Lierre et hédérine. Etude physiologique et toxicologique. *C.R. Acad. Sci.*, 1899, *128*, 1476-1478.

Kamm J.J., Taddeo A.B., Van Loon E.J. — Metabolism and excretion of tritiated dextromethorphan by the rat. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1967, *158*, 437-444.

Kaplan H., Suerwood H., Epstein J. — Clinical impression and subsequent double blind study of an antitussive preparation. *Ann. Allergy*, 1965, *23*, 111-114.

Kase Y., Kawasaki A., Miyata T. — Antitussive activity and other related pharmacological properties of 2-allyloxy-4-chloro-N-(2-diethylaminoethyl) benzamide. *Jap. J. Pharm.*, 1966, *16*, 342-352.

Kase Y., Yuizono T., Kito G. — The influence of anesthesia on the evaluation of antitussive effect. *Jap. J. Pharm.*, 1969, *19*, 115-124.

Keszler P., Babanassi E. — Expériences acquises en chirurgie pulmonaire avec la Libexine. *Ther. Hung.*, 1968, *16*, 143-145.

Kiss J., Pongor F., Nagy M. — Essais comparés avec la Libexine et l'hydrocodine. *Ther. Hung.*, 1968, *16*, 83-86.

Kleibel F. — Eine neue Methodik der electro-akustischen Registrierung von Hustenstöben und ihre Anwendung bei der Objektivierung der Wirkung einiger Antitussiva. *Med. Welt.* 1964, *24*, 1317-1320.

Klein R., Holldack K., Laurinat H. — Prüfung von Hustenmitteln. *Med. Welt.*, 1961, 2354-2356.

Kohli R.P., Gupta G.P., Bhargava K.P. — Effect of some newer compounds on experimental cough. *Indian J. Med. Res.*, 1960, *48*, 193-147.

Konar N.R., Halder A. — A chemical method for exciting cough reflex and trial of diethylaminoethoxyethyl ester of α-diethylphenylacetic acid. *J. Indian Med. Ass.* 1964, *43*, 66-71.

KOURILSKY R. et al. — Enquête sur l'étiologie et la prophylaxie de la bronchite chronique et de l'emphysème pulmonaire. Paris Caisse Régionale de S.S., 1966, 285 p.

KRUNG F. — Elektroakustiche Methode zur objektiven Prüfung der Wirkung von Hustenmitteln. *Med. Welt.*, 1964, *18*, 1026-1028.

KUHN H.F., FRIBEL H. — Zur Einerdnung des Hustenstosses in den Atemrhythmus. *Med. Exp.*, 1960, *3*, 329-335.

KUKOWSKI H. — Zur Therapie des Reizhustens. *Ther. Gegenw.*, 1960, *99*, 36-37.

LANSTAUX M. — Formes pulmonaires de la mucoviscidose. Etude critique du sweat-test. *Thèse Méd.*, Lille, 1962, 143 p.

LECHAT P., STREICHENBERGER G., LEMEIGNAN M. — Etude expérimentale de l'action antitussive de l'association phénylpropanol-amine-prométhazine. *Thérapie*, 1966, *21*, 367-373.

LECLERC H. — Le lierre à travers les âges. *Janus*, 1930, *34*, 305-325.

LECLERC H. — A propos de l'emploi du lierre grimpant dans le traitement de la coqueluche. *Presse Méd.*, 1946, *54*, 180.

LEMEIGNAN M., STREICHENBERGER G., LECHAT P. — De l'utilisation du cobaye decerebre pour l'étude des antitussifs. *Thérapie*, 1966, *21*, 361-366.

LEURET F. — Traitement de la coqueluche par le lierre. *Progrès Méd.*, 1946, *74*, 52-54.

LÉVY P. — Contribution à l'étude de la mucoviscidose. *Thèse Méd.*, Toulouse, 1961, 66 p.

LIBAL H. — Erprobung eines neuen Hustenmittels unter Verwendung des vergleichenden doppelten Blind-versuchs. *Med. Welt.*, 1960, 383-385.

LOUDON R.G., BROWN L.C. — Cough frequency in patients with respiratory disease. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1967, *96*, 1137-1143.

LOUDON R.G., SHAW G.B. — Mechanics of cough in normal subjects and in patients with obstructive respiratory disease. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1967, *96*, 666-677.

MACQUET V., GUERRIN F. — Les méthodes d'étude des médicaments antitussifs. Application à une préparation à base de Pimétixène. *Lille Méd.* « *Act.* », 1969, *14*, 110-113.

MACQUET V., GUERRIN F., WALLARET C. — Activité du Camphorate d'aminothiazoline en pathologie respiratoire. *Lille Méd.* « *Act.* », 1967, *12*, 1122-1125.

MARCHETTI E., MATTALIA G., SAMUELI F. — Ricerche nel campo dei farmaci antitosse : esteri dell'acido α-fenossiisobutirrico. (Recherches dans le domaine des médicaments antitussifs : esters de l'acide α-phénoxy isobutyrique). *Farmaco* (*Sci.*), 1965, *20*, 696-706.

MARCHETTI E., SAMUELI F., STUCCHI F. — Pharmacological activities of a new antitussive agent : morphethylbutyne (2-phenoxy-isobutyric acid, 2-morpholine-ethyl ester). *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1969, *178*, 400-406.

MARIE J., SÉE G. — La coqueluche du nourrisson. *Rev. Prat.*, 1956, *6*, 2323-2329.

MARQUEZY R.A. — Complications broncho-pulmonaires de la coqueluche. La dilatation bronchique aiguë curable. *Rev. Prat.*, 1956, *6*, 2305-2320.

MONCALVO F., ROSSI A. — Etude clinique d'un antitussif, l'UCB 3928. *Ars Med.*, 1968, *23*, 821-824.

MORAIS M., DA-SILVA J.L. — Antitussicos de acçao central. *Portugal Med.*, 1961, *45*, 32-49.

NEUMAN M. — Prescrire les antitussifs. *Immex.*, 1964, *6*, 761-769.

NEUMAN M. — Les expectorants et les antitussifs. *Panorama Méd., Squibb*, 1965, 1-17.

NEUMAN M. — Les antitussifs. *Concours Méd.*, 1969, *91*, 2471-2480.

NICOLIS F.B. — Evaluation of antitussive agents. (Evaluation des agents antitussifs).
In : LASAGNA L. — « International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, section 6 : « Clinical Pharmacology ». *Oxford, Pergamon Press*, 1966, vol. 1, pp. 237-265.

NICOLIS F.B. et al. — Analgesic and antitussive activity in man of 3-methyl-8-propionyl,3-8-diazabicyclo (3.2.1.) octane, with some comments on experimental design. *J. Clin. Pharmacol.*, 1968, *8*, 322-332.

NICOLIS F.P., PASQUARIELLO G. — Controlled clinical trials of antitussive agents : an experimental evaluation of different methods. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1962 *136*, 183-189.

PARIS R., QUEVAUVILLER A. — Sur quelques propriétés physiologiques du lierre Hedera Helix L. *Thérapie*, 1947, *2*, 64-68.

PARIS R., QUEVAUVILLER A. — De l'action antispasmodique de quelques extraits végétaux. *Presse Méd.*, 1947, *55*, 396-397.

PAUPE J. — Manifestations respiratoires de la mucoviscidose. *Méd. Infant.*, 1966, *73*, 145-152.

PERRET C. — L'insuffisance respiratoire. *Acta Clin. Geigy*, 1966, 96 p.

PRIME F.J. — The assessment of antitussive drugs in man. *Brit. Med. J.*, 1961, *1*, 1149-1151.

PRÜSSING G. — Uber die Erfahrungen mit einem neuartigen Hustenreizstillenden Medikament bei vorwiegend post-operativen Reizhusten. *Dtsch. Med. J.*, 1960, *11*, 995-996.

Redey T., Skoda E. — Etudes cliniques sur la Libexine, béchique périphérique nouveau. *Ther. Hung.*, 1967, *15*, 125-127.

Salem H., Aviado D.M. — Antitussive drugs, with special reference to a new theory for the initiation of the cough reflex and the influence of broncho-dilators. *Amer. J. Med. Sci.*, 1964, *247*, 585-600.

Salle J., Brunaud M. — Nouvelle technique d'enregistrement des mouvements de toux provoqués par l'inhalation de vapeurs irritantes chez le cobaye. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1960, *26*, 120-125.

Santis (de) M. — L'Indagine foniatrica nell'attore e nel cantante. *Valsalva*, 1963, *39*, 403-409.

Sanzari N.P., Fainman F.B., Emele J.F. — Cough induced by, 1,1-dimethyl-4-phenylpiperazinimu iodide : a new antitussive method. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1968, *162*, 190-195.

Savini E.C., Moulin M.A., Herrou M.J.F. — Etude des antitussifs sur le lapin conscient. II. Inhibition du centre de la toux. *Thérapie*, 1968, *23*, 491-509.

Savini E.C., Moulin M.A., Herrou M.J.F. — Etude des antitussifs sur le lapin conscient. III. Effets sur la mobilité bronchique. *Thérapie*, 1968, *23*, 1147-1156.

Savini E.C., Pariente G.F. — Etude des antitussifs sur le lapin concient. I. Action sur le centre respiratoire. *Thérapie*, 1967, *22*, 1003-1014.

Schmidt F. — Klinische Erfahrungen mit einem nuen Antitussivum bei besonderer Würdigung des physiologischen und pathophysiologischen Geschehens wahrend des Hustenvorgangs. *Praxis*, 1960, *49*, 1001-1003.

Sevelius H., Colmore J.P. — Antitussive effect of ethyl dibunate in patients with chronic cough. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1967, *8*, 381-384.

Sevelius H., Lester P.D., Colmore J.P. — Objective evaluation of antitussive agents. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1965, *6*, 146-151.

Shemano I. — Techniques for evaluating antitussive drugs in animals. (Techniques d'évaluation des drogues antitussives chez les animaux).
In : Nodine J.H., Siegler P.E. — « Animal and clinical pharmacologic techniques in drug evaluation ». *Chicago, Year Book Medical*, 1964, vol. 1, pp. 456-460.

Silimbant A. — Sulla tosse sperimentale negli animali e nell'uomo. *Otorinolaring. Ital.*, 1960, *29*, 301-313.

Silson J.E. — A new method for evaluating antitussive medications using the citric acid challenge technique. *J. New Drugs*, 1965, *5*, 94-101.

Silvestrini B., Pozzatti C. — Antitussive activity and other pharmacological properties of six oxadiazoles. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1960, *129*, 249-263.

Stevenet A. et P. — Action antitussive d'une association nouvelle Pimétixène + Pholcodine, en pratique pneumo-allergologique courante. *Rev. Int. Serv. Santé Armées*, 1969, *42*, 151-154.

Stockin (Von) P. — Klinische Erfahrungen mit dem Hustenmittel H-Tussan. (Expériences cliniques avec l'antitussif H-Tussan). *Praxis*, 1959, *48*, 934-938.

Strumza M.V. — La mécanique respiratoire et sa régulation. *Presse Méd.*, 1957, *65*, 1907-1909.

Strumza M.V. — La mécanique respiratoire et sa régulation. *Presse Méd.*, 1957, *65*, 2087-2090.

Takagi K., Yutzono T., Kase Y. — [On the site of antitussive action of 2-(2-diethylaminoethoxy) ethyl alpha, alpha-diethylphenylacetate (Oxeladin)]. En japonais. *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1967, *87*, 898-906.

Takagi K., Yuizono T., Kase Y. — [On the site of antitussive action of 1-[2-((alpha-(p-chlorophenyl)-benzyloxy)) ethyl] piperidine (HT-11)]. En japonais. *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1967, *87*, 907-914.

Theil P. — Analyse de l'ouvrage de Léon Binet : un médecin aux champs. *Méd. Prat.*, 1965, *21*, 77-79.

Tiffeneau R. — La toux expérimentale. Méthode de production. Exposé analytique. *Thérapie*, 1956, *11*, 265-299.

Tiffeneau R. — Essais thérapeutiques des antitussifs. Principes. *Thérapie*, 1960, *15*, 90-92.

Vas M., Kun A. — Utilisation chez les malades âgés d'un béchique d'un type nouveau. *Ther. Hung.*, 1967, *15*, 39-41.

Weis W. — Sédatifs de la toux. *Subsidia Med.*, 1960, *12*, 357-366.

Widdicombe J.G. — Receptors in the trachea and bronchi of the cat. *J. Physiol.*, 1954, *123*, 71-104.

Wiedemeijer J.C., Kramer H.W., Jongh (de) D.K. — A screening method for antitussive compounds. *Acta Physiol. Pharmacol. Neerl.* 1960, *9*, 501-508.

Wyss O.A.M. — La motilité de la paroi bronchique. « Les Bronches » (Rev. Int. Et. Bronches), 1952, *2*, 101-127.

Yamatsu K. et al. — On the site of antitussive action of 1-(2-benzylphenoxy)-2-piperidinopropane phosphate (pirexyl). *Jap. J. Pharmacol.*, 1967, *17*, 538-549.

Yoshida S. et al. — Antitussive effect of 1-p-chlorphenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-butanol-(2)-hydrochloride. *Arzneimittelforschung*, 1967, *17*, 1515-1518.

YUIZONO T. — [On the site of antitussive actions of ethyl-dibunate benzonatate) and (—) methylephedrine]. En japonais. *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1967, *87*, 923-934.

YUIZONO T., KASE Y. — [On the site of antitussive action of alpha-(dimethyl-aminoethyl)-a-chlorobenzhydrol (clophedianol)]. En japonais. *J. Pharm. Soc. Jap.*, 1967. *87*, 915-922.

II. — ARTICLES CITANT LE 45-17 C

DEHAN M. — Un nouvel antitussif en pédiatrie, l'Hélitux (gouttes). A propos de 43 observations. *Vie Méd.*, I., 1969, *50*, 5097-5102.

MIMOUNI M. — Physiothérapie de la toux chez le petit enfant. *Méd. Infant.*, 1969, *76*, 770-772.

SOREL R., DEGOY A., SUAU E. — Essai d'un nouvel antitussif dans le traitement des toux spasmodiques et irritatives. *Sem. Thér.*, 1969, *45*, 1037-1040.

TORRIS G. — Grippe. Quelques nouveautés. Quelques notions classiques. *Génie Méd.*, 1969, 29-37.

IMPRIMERIE CLEDER
28, rue de la Pomme
T O U L O U S E